

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM



ĐẶNG HỒNG ANH

**NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH CẤP VÀ TÁC DỤNG
GIẢM ĐAU, CHỐNG VIÊM CỦA BÀI THUỐC
BẠI ĐỘC TÁN GIA VỊ TRÊN THỰC NGHIỆM**

LUẬN VĂN THẠC SĨ Y HỌC

HÀ NỘI, NĂM 2024

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM



ĐẶNG HỒNG ANH

**NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH CẤP VÀ TÁC DỤNG
GIẢM ĐAU, CHỐNG VIÊM CỦA BÀI THUỐC
BẠI ĐỘC TÁN GIA VỊ TRÊN THỰC NGHIỆM**

LUẬN VĂN THẠC SĨ Y HỌC

Chuyên ngành : Y học cổ truyền

Mã số : 8720115

Người hướng dẫn khoa học : 1. TS. Đỗ Linh Quyên

2. PGS. TS. Vũ Đức Lợi

HÀ NỘI, NĂM 2024

LỜI CẢM ƠN

Sau thời gian học tập và hoàn thành luận văn tốt nghiệp, với tất cả lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, tôi xin được gửi lời cảm ơn tới Đảng ủy, Ban Giám đốc Học viện Y – Dược học cổ truyền Việt Nam, phòng Đào tạo Sau đại học, các Bộ môn, Khoa, Phòng của Học viện Y – Dược học cổ truyền Việt Nam, cùng toàn thể thầy cô giảng viên Học viện Y – Dược học cổ truyền Việt Nam đã tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình học tập và nghiên cứu.

Tôi xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tới TS. Đỗ Linh Quyên, PGS.TS. Vũ Đức Lợi là những người thầy hướng dẫn trực tiếp, luôn theo sát, thường xuyên giúp đỡ, cho tôi nhiều ý kiến quý báu, sát thực trong quá trình học tập và nghiên cứu để hoàn thành luận văn này.

Tôi cũng xin bày tỏ lòng biết ơn tới PGS.TS. Phạm Thị Vân Anh cùng toàn thể thầy cô, các anh chị kỹ thuật viên, các em sinh viên đang nghiên cứu khoa học tại bộ môn Dược lý và Trung tâm Dược lý lâm sàng – Trường Đại học Y Hà Nội đã luôn bên tôi, giúp đỡ tôi trong quá trình tôi thực hiện và nghiên cứu.

Tôi xin chân thành cảm ơn quý thầy cô trong Hội đồng chấm đề cương, Hội đồng chấm luận văn và các nhà khoa học, đồng nghiệp đã đóng góp những ý kiến, kinh nghiệm quý báu để luận văn này hoàn thiện hơn.

Cuối cùng tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành nhất tới gia đình và những người thân yêu đã dành cho tôi những điều kiện tốt nhất, giúp tôi yên tâm học tập và hoàn thành luận văn này.

Tôi xin trân trọng cảm ơn!

Tác giả luận văn

Đặng Hồng Anh

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Đặng Hồng Anh, học viên cao học khóa 15 tại Học viện Y – Dược học cổ truyền Việt Nam, chuyên ngành Y học cổ truyền, xin cam đoan:

Đây là luận văn do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của TS. Đỗ Linh Quyên và PGS.TS. Vũ Đức Lợi.

Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.

Các số liệu, thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngày tháng năm 2024

Người viết cam đoan

Đặng Hồng Anh

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

COX	Cyclooxygenase
CSSK	Chăm sóc sức khỏe
CS	Cộng sự
IASP	International Association for the Study of Pain
IL	Interleukin
PG	Prostaglandin
NSAIDs	Non steroid Anti Inflammation Drugs
SD	Standard Deviation
SE	Standard Error
TNF-α	Tumor necrosis factor- α
YHCT	Y học cổ truyền
YHHD	Y học hiện đại
WHO	Tổ chức Y tế thế giới

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN.....	3
1.1. Tổng quan về viêm và đau theo y học hiện đại	3
1.1.1. Tổng quan về viêm.....	3
1.1.2. Tổng quan về đau	11
1.2. Tổng quan viêm và đau theo y học cổ truyền.....	18
1.2.1. Sơ lược quan niệm viêm và đau theo y học cổ truyền	18
1.2.2. Các thể lâm sàng và điều trị	20
1.3. Một số nghiên cứu về giảm đau, chống viêm bằng thuốc YHCT.....	24
1.3.1. Một số nghiên cứu về giảm đau, chống viêm bằng thuốc YHCT trong nước.....	24
1.3.2. Một số nghiên cứu về giảm đau, chống viêm bằng thuốc YHCT nước ngoài	25
1.4. Một số mô hình nghiên cứu về độc tính và tác dụng giảm đau, chống viêm	26
1.4.1. Một số phương pháp nghiên cứu độc tính cấp trên thực nghiệm.....	26
1.4.2. Một số phương pháp nghiên cứu tác dụng giảm đau, chống viêm	26
1.5. Tổng quan bài thuốc nghiên cứu “Bại độc tán gia vị”	28
1.5.1. Xuất xứ bài thuốc “Bại độc tán gia vị”	28
1.5.2. Mô tả tác dụng của các vị trong thành phần bài thuốc.....	30
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	31
2.1. Bài thuốc nghiên cứu.....	31
2.2. Đối tượng nghiên cứu.....	32
2.3. Phương tiện nghiên cứu	32
2.4. Địa điểm, thời gian nghiên cứu	33
2.5. Phương pháp nghiên cứu.....	33

2.5.1. Thiết kế nghiên cứu	33
2.5.2. Nghiên cứu độc tính cấp.....	33
2.5.3. Nghiên cứu tác dụng chống viêm, giảm đau	34
2.4. Kỹ thuật phân tích số liệu	39
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	41
3.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp.....	41
3.2. Kết quả nghiên cứu tác dụng chống viêm, giảm đau	41
3.2.1. Kết quả nghiên cứu tác dụng chống viêm	41
3.2.2. Kết quả nghiên cứu tác dụng giảm đau.	48
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN	55
4.1. Bàn luận về độc tính cấp của bài thuốc Bại độc tán gia vị.....	55
4.2. Bàn luận về tác dụng chống viêm, giảm đau của bài thuốc Bại độc tán gia vị	58
4.2.1. Bàn luận về tác dụng chống viêm	58
4.2.2. Bàn luận về tác dụng giảm đau	62
4.2.3. Bàn luận tác dụng chống viêm, giảm đau theo y học cổ truyền.....	66
KẾT LUẬN	70
5.1. Kết luận về độc tính cấp của bài thuốc Bại độc tán gia vị	70
5.2. Kết luận về tác dụng giảm đau, chống viêm của bài thuốc Bại độc tán gia vị	70
KIẾN NGHỊ	72
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 2.1. Thành phần bài thuốc “Bại độc tán gia vị”	31
Bảng 3.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của bài thuốc “Bại độc tán gia vị”	41
Bảng 3.2. Tỷ lệ chuột có dịch rỉ viêm trong ổ bụng	43
Bảng 3.3. Ảnh hưởng của Bại độc tán gia vị đến thời gian phản ứng với nhiệt	48
Bảng 3.4. Ảnh hưởng của Bại độc tán gia vị đến lực chịu đau của chân phải bị gây viêm	49
Bảng 3.5. Ảnh hưởng của Bại độc tán gia vị đến lực chịu đau của chân trái không gây viêm	50
Bảng 3.6. Ảnh hưởng của Bại độc tán gia vị đến số cơn quặn đau trong 30 phút	52

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Độ tăng thể tích chân chuột ở các lô nghiên cứu.....	42
Biểu đồ 3.2. Khả năng ức chế phù chân của Bại độc tán gia vị.....	43
Biểu đồ 3.3. Thể tích dịch rỉ viêm.....	44
Biểu đồ 3.4. Số lượng bạch cầu và hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm	44
Biểu đồ 3.5. Ảnh hưởng của Bại độc tán gia vị đến trọng lượng khối u hạt	45
Biểu đồ 3.6. Ảnh hưởng của Bại độc tán gia vị đến phần trăm ức chế hình thành khối u hạt.....	46
Biểu đồ 3.7. Ảnh hưởng của Bại độc tán gia vị đến trọng lượng tuyến ức.....	47
Biểu đồ 3.8. Ảnh hưởng của Bại độc tán gia vị đến thời gian khởi phát cơn đau quặn	51
Biểu đồ 3.9. Sự thay đổi số cơn quặn đau theo thời gian trong 30 phút.....	53
Biểu đồ 3.10. Ảnh hưởng của Bại độc tán gia vị đến tổng số cơn đau quặn trong 30 phút.....	54

DANH MỤC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu.....	41
----------------------------------	----

ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm là một phản ứng bảo vệ cơ thể, cũng là phản ứng bệnh lý vì quá trình viêm gây ra tổn thương, hoại tử, rối loạn chức năng cơ quan,... [1]. Đau là một trải nghiệm cảm giác hoặc cảm xúc khó chịu hoặc tương tự liên quan đến tổn thương mô thực thể hoặc tiềm ẩn [2]. Đau và viêm là 2 triệu chứng thường xuất hiện đồng thời trong bệnh lý về cơ xương khớp, là phản ứng tích cực của cơ thể chống lại các yếu tố gây bệnh, nhưng khi diễn ra quá mức lại gây đau nhức, hạn chế và giảm khả năng vận động các khớp, tăng sự lệ thuộc về thể chất, ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của người bệnh, phải dùng các thuốc chống viêm, giảm đau steroid và không steroid (NSAIDs) [3].

NSAIDs là một trong những loại thuốc phổ biến nhất được sử dụng trong chăm sóc sức khỏe toàn cầu vì hiệu quả mạnh và có thể sử dụng lâu dài để làm giảm đau [4]. Tuy nhiên, các thuốc thuộc nhóm NSAIDs cũng là một trong những nguyên nhân quan trọng gây ra loét dạ dày – tá tràng, xuất huyết tiêu hóa thông qua ức chế tổng hợp prostaglandin, làm giảm sức chống đỡ của niêm mạc dạ dày, tá tràng hoặc làm tăng các biến cố tim mạch [5]. Việc nghiên cứu để tìm ra các thuốc giảm đau – chống viêm mới hiệu quả hơn mà ít tác dụng không mong muốn vẫn là một nhu cầu bức thiết của nền y học hiện nay; nhất là ở nước ta, có một nền Y học cổ truyền (YHCT) phát triển.

Theo YHCT, triệu chứng đau, sưng, hạn chế vận động các khớp được mô tả trong thuật ngữ Thống và Tý, trong đó đau, sưng và hạn chế vận động khớp (viêm) là biểu hiện đặc trưng trong chứng tý, nguyên nhân là do kinh lạc, khí huyết bị bế trở không lưu thông gây nên “bất thông tắc thống”, “thất vinh tắc thống” làm cho cơ nhục, cân cốt, xương khớp đau nhức, tê bì, nặng nề hoặc các khớp sưng nề, hạn chế vận động khớp [6]. Từ lâu, YHCT đã có những vị thuốc và bài thuốc điều trị chứng tý hiệu quả, nâng cao chất lượng cuộc sống của bệnh nhân và ít tác dụng không mong muốn. Những ưu điểm này có thể giúp khắc phục những bất cập mà y học hiện đại (YHHĐ) đang gặp phải trong sử dụng các thuốc NSAIDs hiện nay.

“Bại độc tán” là bài thuốc gồm các vị: Khương hoạt, Độc hoạt, Xuyên khung, Đẳng sâm, Bạch linh, Tiền hồ, Cát cánh, Chỉ xác, Sài hồ, Cam thảo; thường dùng để khu phong, trừ thấp, ích khí giải biểu. Một trong những ứng dụng của bài thuốc này chữa đau sưng nhức mọi các khớp. Để hiệu quả giảm đau được tốt hơn và hạn chế những tác dụng không mong muốn của bài thuốc, nhóm nghiên cứu chúng tôi đã gia thêm các vị Dây đau xương, Cốt khí củ, Lá khô, Ô tặc cốt, tạo thành bài thuốc “Bại độc tán gia vị”. Hiện tại việc sử dụng bài thuốc chủ yếu dựa trên kinh nghiệm điều trị, chưa có nghiên cứu nào đánh giá độ an toàn cũng như tác dụng dược lý trên động vật thực nghiệm. Để xác định độc tính cấp và tác dụng dược lý bài thuốc “Bại độc tán gia vị”, nhóm nghiên cứu chúng tôi tiến hành đề tài “**Nghiên cứu độc tính cấp và tác dụng giảm đau, chống viêm của bài thuốc Bại độc tán gia vị trên thực nghiệm**” với hai mục tiêu sau:

- 1. Đánh giá độc tính cấp của bài thuốc Bại độc tán gia vị trên thực nghiệm.*
- 2. Đánh giá tác dụng giảm đau, chống viêm của bài thuốc Bại độc tán gia vị trên thực nghiệm.*

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN

1.1. Tổng quan về viêm và đau theo y học hiện đại

1.1.1. Tổng quan về viêm

1.1.1.1. Khái niệm

Viêm là phản ứng sinh học của hệ thống miễn dịch đối với các kích thích có hại tại mô liên kết, biểu hiện bằng sự thực bào tại chỗ, có tác dụng loại trừ tác nhân gây viêm và sửa chữa tổn thương; đồng thời kèm theo những biểu hiện bệnh lý. Khi động vật tiến hóa đến giai đoạn xuất hiện hệ tuần hoàn thì viêm bao giờ cũng kèm theo thay đổi mạch máu, với sự tham gia của thần kinh, nhằm đưa các tế bào thực bào (có mặt trong lòng mạch) tới vị trí diễn ra phản ứng viêm (ở ngoài lòng mạch) [1].

Viêm vừa là một phản ứng bảo vệ cơ thể chống lại yếu tố gây bệnh, vừa là phản ứng bệnh lý vì quá trình viêm gây ra tổn thương, hoại tử, rối loạn chức năng cơ quan..., có thể ở mức độ nặng nề nguy hiểm [1].

1.1.1.2. Nguyên nhân gây viêm

Nguyên nhân gây viêm rất đa dạng. Mọi nguyên nhân dẫn đến tổn thương và làm chết một lượng tối thiểu tế bào tại chỗ đều có thể gây viêm tại chỗ đó. Có thể xếp thành hai nhóm lớn: nguyên nhân bên ngoài và nguyên nhân bên trong [1].

Nguyên nhân bên ngoài: vi khuẩn, virus, kí sinh trùng... là những tác nhân gây viêm thường gặp nhất, ngoài ra còn các yếu tố gây viêm khác có thể kể đến như tác nhân vật lý (như bỏng, chấn thương do vết cắt, bức xạ), hóa chất (thuốc, độc tố, rượu), cơ học (sây sát, chấn thương),...

Nguyên nhân bên trong: sự hoại tử tổ chức do nghẽn mạch, lấp quản, viêm tắc động mạch, chảy máu trong lan rộng hoặc sự lắng đọng các phức hợp miễn dịch (có hoạt hóa bổ thể) (phức hợp kháng nguyên - kháng thể) trong các bệnh lý như viêm cầu thận, viêm trong hiện tượng Arthurs.

1.1.1.3. Phân loại viêm

Viêm có thể phân loại theo nguyên nhân (nhiễm khuẩn và vô khuẩn), vị trí (viêm nông và viêm sâu) hoặc theo tính chất (viêm đặc hiệu và không đặc hiệu). Tuy

nhiên, hiện nay chủ yếu phân loại theo giai đoạn của viêm: viêm cấp tính và viêm mạn tính.

Viêm cấp tính được khởi phát chủ yếu bởi các tế bào đuôi gai cư trú (dendritic cell), đại thực bào, tế bào Kupffer, tế bào mô bào (histiocyte), và tế bào Mast, mang các thụ thể nhận diện mẫu trên bề mặt của chúng. Các thụ thể này nhận diện các mẫu phân tử đặc hiệu trên bề mặt của các mầm bệnh. Sau khi được kích hoạt, các tế bào miễn dịch này giải phóng các chất trung gian gây viêm, và từ đó, các dấu hiệu đặc trưng như đỏ da (rubor), nóng (calor), sưng (tumor), và đau (dolor) trở nên rõ ràng. Quá trình giãn mạch và tăng tính thấm mạch máu dẫn đến sự rò rỉ/chảy dịch (phù) cùng các protein huyết tương vào khoảng gian bào, đồng thời bạch cầu trung tính di chuyển và xuyên mạch theo gradient hóa học được tạo ra bởi các tế bào tại vùng bị tổn thương để đến vị trí viêm trong mô [7].

Viêm mạn tính chủ yếu được hình thành từ viêm cấp tính. Bình thường, phản ứng viêm thường chấm dứt khi các tác nhân có hại được loại bỏ. Nếu việc giải quyết tình trạng viêm không thành công vì bất kỳ lý do gì (tổn thương hoặc nhiễm trùng dai dẳng, tiếp xúc kéo dài với các tác nhân độc hại, các bệnh tự miễn), tình trạng viêm cấp tính sẽ chuyển sang giai đoạn mạn tính. Viêm mạn tính dẫn đến phá hủy mô, xơ hóa và hoại tử với sự tham gia chủ yếu của các tế bào đơn nhân (chủ yếu là tế bào lympho, đại thực bào và tế bào plasma) [7], [8].

1.1.1.4. Những thay đổi tại tổ chức viêm

Những rối loạn chủ yếu của viêm bao gồm 3 loại hiện tượng đồng thời tồn tại và liên quan chặt chẽ với nhau: Tổn thương tổ chức và rối loạn chuyển hóa, rối loạn tuần hoàn và vi tuần hoàn, tăng sinh các tế bào tổ chức liên kết [1].

❖ Tổn thương và rối loạn chuyển hóa tại tổ chức viêm

Tổn thương có thể xảy ra ngay lúc nhân tố bệnh lý tác động trên tổ chức (tổn thương nguyên phát), đồng thời có thể phát sinh muộn hơn do những rối loạn tuần hoàn tại tổ chức viêm và các yếu tố khác gây ra (tổn thương thứ phát). Cơ chế có thể do yếu tố bệnh lý tác dụng lên các thụ cảm thần kinh tại chỗ gây trạng thái cận sinh

tạo điều kiện thuận lợi cho các biến đổi loạn dưỡng và hoại tử. Tổn thương ảnh hưởng trước nhất tới siêu cấu trúc tế bào, tới các ti thể (mitochondrie) và lisosome. Tổn thương các ti thể, đại diện chủ yếu của các men oxy hoá - khử của tổ chức do đó quá trình oxy hoá và khả năng hấp thụ oxy của tổ chức giảm, hệ số hô hấp cũng như hiệu thế oxy hoá khử trong tổ chức viêm giảm và hoạt tính các men chuyển hoá bị rối loạn. Hậu quả là chuyển hoá vật khí (glucid, lipid, protid) bị rối loạn, không tận cùng bằng bài tiết CO₂ và H₂O mà dừng lại ở các sản phẩm trung gian và tạo thành một số lượng lớn các acid hữu cơ như acid lactic, acid pyruvic, acid alpha ketoglutaric, acid malic, polypeptid,... [1].

Tổn thương tổ chức và rối loạn chuyển hóa càng diễn biến mạnh khi tình trạng thiếu oxy, hậu quả của rối loạn tuần hoàn tại tổ chức viêm. Tổn thương các lisosome, tiêu vật của nguyên sinh chất tế bào gây giải phóng các men thuỷ phân (hydrolase) của lisosome, các men cathepsin, men tiêu glucid, lipid, protid..., các lisosome của các bạch cầu trung tính, các đại thực bào, các tế bào nhu mô của tổ chức viêm đều có thể bị tổn thương, và hậu quả của nó giữ một vai trò quan trọng trong bệnh sinh của viêm [1].

❖ **Rối loạn tuần hoàn và vi tuần hoàn trong tổ chức viêm**

Song song với tổn thương tổ chức và rối loạn chuyển hoá tại tổ chức viêm cũng thấy có rối loạn tuần hoàn bao gồm các hiện tượng: Rối loạn vận mạch; thoát dịch rỉ viêm; thoát bạch cầu và thực bào.

- *Rối loạn vận mạch*: Phát sinh với 4 giai đoạn liên tiếp: co chóp nhoáng các tiểu động mạch, xung huyết động mạch chủ động do các tiểu tĩnh mạch và ứ máu, tắc mạch. Co chóp nhoáng các tiểu động mạch phát sinh do các yếu tố gây viêm kích thích thần kinh co mạch và các tế bào cơ trơn tiểu động mạch tại tổ chức viêm. Hiện tượng này rất ngắn, khó quan sát vì tác dụng kích thích nguyên phát qua rất nhanh và các trung gian hoá học của phân bố thần kinh giao cảm, noradrenalin bị huỷ bởi monoamin oxidase lúc đó tăng cao trong tổ chức viêm. Dẫn đến các tiểu động mạch và mao mạch, hay xung huyết động mạch, chủ động phát sinh theo cơ chế thần kinh thể dịch. Thần kinh dẫn mạch bị kích thích theo phản xạ sợi trục, đồng thời chịu ảnh hưởng của các sản phẩm có hoạt tính sinh vật trong tổ chức viêm như histamin,

serotonin, bradykinin..., dẫn các tiểu tĩnh mạch và mao mạch tĩnh mạch, hay xung huyết tĩnh mạch thụ động tiếp theo đó tác dụng mạnh hơn của các nhân tố gây viêm. Cơ chế chủ yếu do tác dụng của các sản phẩm có hoạt tính sinh học được tạo thành một số lượng lớn, bị ứ lại trong tổ chức viêm gây hủy hoại các sợi tổ chức liên kết. Sự phát sinh và phát triển của hiện tượng này còn phụ thuộc vào nhiều yếu tố chi phối: Thần kinh - cơ của huyết quản bị tê liệt làm cho thành huyết quản mất trương lực. Độ nhớt của máu tăng do nước thấm qua thành mao mạch mỗi lúc một nhiều. Bạch cầu dạt vào thành huyết quản làm cho máu chảy chậm lại đồng thời các huyết cầu và tế bào nội mô trương lên làm cho máu vận chuyển khó khăn. Nước tràn vào tổ chức khe kẽ gây phù, chèn ép vào thành mạch các tiểu tĩnh mạch cũng là trở ngại cơ học đối với dòng máu. Tăng tính đông máu trong tổ chức viêm do hậu quả của tổn thương thành mạch gây ngưng tụ tiểu cầu và giải phóng các yếu tố đông máu (tromboplastin và các yếu tố khác). Tăng tính đông máu còn gây trở ngại lưu thông bạch mạch do tắc bởi những cục nhỏ fibrin bị hủy hoại. Ứ máu và tắc mạch: Các mạch máu dẫn làm dòng máu chảy chậm dần rồi ứ lại. Trước khi ngừng tuần hoàn, ở các mạch máu tại tổ chức viêm thường phát sinh biến đổi hướng chảy qua dòng máu một cách độc đáo, đều đặn với nhịp co bóp của tim. Cơ chế là do trong thời kỳ tâm thu làn sóng mạch chảy qua các mao mạch bị dẫn lại tạo thành mạch mao mạch, nhưng sau đó áp lực máu giảm sút nhanh đồng thời gặp trở ngại từ dòng máu tĩnh mạch nên máu bị dồn ngược lại. Sau một thời gian ngắn, máu ứ lại và gây tắc mạch, ảnh hưởng sâu sắc tới quá trình chuyển hoá và dinh dưỡng tại tổ chức viêm [1].

- *Thoát dịch rỉ viêm*: Dịch rỉ viêm là các thành phần dịch thể và hữu hình của máu thoát khỏi mao mạch tràn vào tổ chức viêm. Tổ chức viêm bị tăng khối lượng do thoát dịch rỉ, gọi là phù viêm. Dịch rỉ viêm có nhiều loại: Dịch rỉ huyết thanh màu vàng nhạt trong suốt, gần giống như dịch thấm, tuy nhiên dịch rỉ khác với dịch thấm ở chỗ tỷ trọng dịch rỉ cao hơn, nồng độ chất đậm cũng nhiều hơn. Dịch tơ huyết (fibrin) là do thoái hóa fibrinogen và chuyển thành dạng fibrin ngay tại tổ chức viêm, có thể gặp trong phế nang khi bị bệnh viêm phổi tiết tơ huyết, hoặc gặp trong ruột non khi bị bệnh ly. Dịch rỉ máu được tạo trong các quá trình viêm cấp nghiêm trọng trong các mụn mủ đầu mùa, trong các hiện tượng viêm dị ứng. Dịch rỉ mủ màu vàng đục, có

nhiều bạch cầu bị thoái hoá tạo thành các tiểu thể mũ, thường gặp trong các mụn mũ đầu mùa, trong các hiện tượng viêm dị ứng và thường gặp trong các trường hợp viêm nhiễm khuẩn. Thoát dịch rỉ là một phản ứng phức tạp, chịu ảnh hưởng của nhiều yếu tố: Áp lực máu trong các mao mạch khu vực tĩnh mạch, khu vực tĩnh mạch của tổ chức viêm tăng tạo điều kiện cho chất dịch thoát khỏi mao mạch vào tổ chức viêm nhiều gấp bội bình thường. Tính thấm của mao mạch tăng, được coi là yếu tố quan trọng nhất. Tăng cường áp lực thủy tĩnh của máu trong các mao mạch tiểu tĩnh mạch của tổ chức viêm gây nên dẫn các khe hở đó tới 80 - 1000 Å, tạo điều kiện cho nước và các protid huyết tương thoát ra ngoài dễ dàng gây phù viêm. Tăng cường áp lực keo và áp lực thẩm thấu trong tổ chức viêm cũng tạo điều kiện giữ chất dịch trong tổ chức viêm. Trong cơ chế của tổ chức viêm, tăng tính thấm qua mao mạch do ảnh hưởng của các sản phẩm có hoạt tính sinh vật như histamin, serotonin và các polypeptid hệ kinin giữ một vai trò quan trọng. Trong dịch rỉ fibrin, nồng độ fibrinogen rất cao, trong khi đó albumin, globulin lại ở mức rất thấp mặc dù phân tử fibrinogen lớn hơn các phân tử albumin rõ rệt, và nếu coi thành nội mạc như một cái lọc đơn giản thì khi fibrinogen qua được tất nhiên các chất đạm phân tử kích thước nhỏ hơn cũng qua được dễ dàng. Phù viêm ở mức độ nhất định có ý nghĩa thích ứng bảo vệ: Các chất đạm trong dịch phù kết hợp với các sản phẩm độc trong viêm, để trung hoà chất độc của tổ chức thoái biến, bạch cầu làm nhiệm vụ thực bào, fibrinogen tạo thành một hàng rào ngăn chặn không cho vi khuẩn và độc tố lan rộng..., tuy nhiên nếu dịch rỉ quá nhiều có thể chèn ép cả tổ chức xung quanh, hạn chế hoạt động cơ quan (tràn dịch màng phổi, màng tim...) gây nhiều hậu quả nghiêm trọng [1].

- *Thoát bạch cầu và hiện tượng thực bào*: Đồng thời với hiện tượng thoát rỉ dịch, bạch cầu dạt vào thành mạch rồi vận động theo kiểu amíp lách qua thành mạch tiến tới tổ chức viêm làm nhiệm vụ thực bào. Thoát bạch cầu vào tổ chức chứa viêm bắt đầu giai đoạn xung huyết động mạch, đạt tới mức tối đa trong giai đoạn xung huyết tĩnh mạch và ứ máu. Thoát bạch cầu có thể chia là 3 giai đoạn: Bạch cầu dạt vào bờ viêm ở mặt trong nội mạc các mao mạch tổ chức viêm. Trong điều kiện bình thường, bề mặt nội mô che phủ một màng mỏng "Ximăng fibrin" ở sát với lớp không di động của huyết tương nên các bạch cầu không tiếp xúc với màng này. Khi tổn thương mao

mạch, các bạch cầu trung tính theo dòng máu chảy chậm lại, dạt vào bờ, tiếp xúc với mảng “Ximăng fibrin”, vượt qua lớp huyết tương tiến đến khe hở giữa các tế bào nội mạc huyết quản. Thoát bạch cầu qua khe hở bằng hoạt động amíp, xuyên qua màng ngoài ra khỏi tổ chức viêm. Hai hoạt động trên tiến hành trong thời gian từ vài phút đến nửa giờ. Vận động của các bạch cầu trong tổ chức viêm kéo dài trong nhiều giờ, có thể tới 24 giờ, được giải thích theo cơ chế “hấp dẫn hoá học” (chemotaxis), tức là các bạch cầu bị thu hút vận động tới tổ chức viêm bị hấp dẫn bởi các chất hoá học, thành phần của những chất đó được hình thành trong tổ chức viêm. Theo Metnhicop, hấp dẫn hoá học là sự hưng phấn của nguyên sinh chất tế bào bởi một chất có trong tổ chức viêm, hưng phấn lan rộng ra khắp tế bào gây phản ứng vận động, hướng tế bào tới nơi có nhiều chất đó [1].

❖ Tăng sinh các tế bào tổ chức liên kết

Hiện tượng tế bào tăng sinh diễn biến đồng thời với tổn thương tổ chức và rối loạn tuần hoàn, do tác dụng kích thích của một số sản phẩm phân giải tổ chức và phân giải chuyển hoá bị rối loạn, ngoài ra bạch cầu chết ở tổ chức viêm cũng giải phóng các chất có tác dụng kích thích tế bào tăng sinh. Giai đoạn đầu, hiện tượng tăng sinh chủ yếu thấy ở các tế bào nội mô và lớp ngoài của huyết quản, các bạch cầu phát triển để chống đỡ kịp thời với nguyên nhân gây viêm. Mặt khác ở trung tâm tổ chức viêm phản ứng toan mạch, tình trạng thiếu oxy nghiêm trọng nên hiện tượng tăng sinh không thể diễn ra được. Hiện tượng tế bào tăng sinh còn phụ thuộc vào loại viêm và tổ chức tế bào bị huỷ hoại nhiều hay ít. Điển hình nhất là viêm mủ, khi ổ mủ vỡ, mủ thoát ra để lại một hốc “thiếu tổ chức”, hốc này sẽ dần dày lên do tăng sinh các tế bào liên kết tại chỗ, các histiocyte rời tế bào xơ non fibroblast. Các đại thực bào thâm tính, tiêu hoá, làm sạch các sản phẩm thoái biến trong tổ chức viêm còn sót lại bằng con đường tiêu hoá bên trong tế bào. Đồng thời các tế bào xơ non phát triển mạnh từ ngoại vi tiến dần vào trung tâm tổ chức viêm thay thế các tổ chức hoại tử đồng thời tạo một hàng rào có tác dụng bảo vệ ngăn cản không cho độc tố và chất độc lan rộng. Nếu các tế bào ở tổ chức viêm bị huỷ hoại không nhiều lắm và có khả năng tái sinh tốt thì tổn thương có thể lành, tổ chức hoàn toàn hồi phục về mặt cấu tạo và chức phận. Các rối

loạn chủ yếu trong viêm thường không diễn biến riêng biệt mà phát sinh đồng thời và có liên quan chặt chẽ với nhau tạo thành một chuỗi phản ứng phức tạp [1].

1.1.1.5 . Một số thuốc chống viêm

❖ Thuốc kháng viêm glucocorticoid

**Glucocorticoid tự nhiên:*

Hydrocortison (cortisol) và cortison là các glucocorticoid tự nhiên được tiết ra từ vỏ thượng thận theo cơ chế phản hồi âm tính. Tuy nhiên do hoạt tính kháng viêm thấp và độc tính (giữ muối) còn cao nên các glucocorticoid tổng hợp ra đời.

**Glucocorticoid tổng hợp*

- Tác động: Hai cơ chế kháng viêm chính của nhóm này là

- Giảm lượng bạch cầu và đại thực bào ở ổ viêm, ngăn những tế bào này tiết ra các chất trung gian hóa học làm tăng tính thấm thành mạch, dẫn mạch gây đỏ, nóng, sưng, đau.

- Ức chế enzym phospholipase A2, ngăn tạo thành các yếu tố gây viêm như prostaglandin, leucotrien, thromboxan.

- Tác dụng phụ:

- Tác dụng của mineralcorticoid nên có khuynh hướng giữ Na, giữ nước gây phù.
- Tác dụng tân tạo đường có thể gây tăng đường huyết.
- Tác dụng thủy giải mỡ, tích trữ lipid dưới da cổ, mặt “Moonface”
- Làm xáo trộn chuyển hóa Ca: Giảm hấp thu ở ruột và giảm tái hấp thu, tăng bài thải qua thận, dùng lâu dài sẽ gây loãng xương.

- Giảm hoạt động của các mô lympho và hoạt động sản xuất kháng thể, suy yếu hệ miễn dịch [9], [10].

**Một số thuốc trong nhóm:* hydrocortison, prednisolon, methylprednisolon, dexamethason... [9], [10].

❖ Thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs)

Các thuốc chống viêm không steroid đều có tác dụng chống viêm, hạ sốt, giảm đau. Thuốc ức chế cyclo - oxygenase nên ức chế tổng hợp prostaglandin và thromboxan. Có hai dạng cyclo - oxygennase, COX - 1 cần thiết để tổng hợp

prostaglandin (bảo vệ niêm mạc dạ dày) và thromboxan cần thiết cho tiểu cầu kết dính, và COX - 2 tham gia tạo ra prostaglandin khi có viêm [9].

Các thuốc chống viêm không chọn lọc ức chế cả hai loại COX - 1 và COX-2, bao gồm ibuprofen, indomethacin, naproxen, piroxicam, diclofenac, ketoprofen. Các thuốc NSAIDs ức chế ưu tiên và chọn lọc COX - 2 gồm có ketorolac, parecoxib, celecoxib, meloxicam, rofecoxib..., tác dụng chống viêm tuy không khác nhau lớn giữa các thuốc đó, nhưng đáp ứng và dung nạp với thuốc biến đổi nhiều tùy theo từng người bệnh. Khoảng 60% người bệnh đáp ứng bất cứ một thuốc NSAIDs nào, còn lại có thể không đáp ứng với một thuốc này nhưng lại đáp ứng với một thuốc kia [10].

Sự khác nhau giữa các thuốc NSAIDs chủ yếu là tỷ lệ và các biểu hiện của tác dụng không mong muốn. Các thuốc có tính chọn lọc ít gây các tác dụng phụ, còn tác dụng chống viêm, giảm đau giống như các thuốc không chọn lọc cũ. Do đó các chống chỉ định và thận trọng khi dùng thường cũng giống nhau [10].

Ngoài ra các thuốc ức chế chọn lọc không có tác dụng ức chế tiểu cầu kết dính, còn các thuốc ức chế không chọn lọc có tác dụng ức chế kết dính tiểu cầu nhưng có thể hồi phục được, trái với acid acetylsalicylic. Ibuprofen ít gây tai biến nhưng tác dụng yếu hơn các thuốc khác, được dùng trong viêm khớp dạng thấp. Diclofenac và naproxen tác dụng giống nhau và mạnh hơn nhưng lại nhiều tác dụng phụ hơn ibuprofen. Indomethacin có tác dụng giảm đau kháng viêm bằng hoặc mạnh hơn diclofenac, naproxen nhưng tỷ lệ tác dụng phụ cao hơn. Piroxicam tác dụng giảm đau kháng viêm tương đương naproxen, diclofenac nhưng kéo dài hơn (uống 1 lần mỗi ngày) và tỷ lệ tác dụng phụ cao hơn, đặc biệt đối với người cao tuổi. Ketoprofen tác dụng giảm đau kháng viêm không hơn ibuprofen nhưng tác dụng phụ nhiều hơn. Có nhiều tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc NSAIDs, trong đó cần lưu ý biến chứng trên hệ tim mạch và biến chứng trên đường tiêu hóa [10].

1.1.2. Tổng quan về đau

1.1.2.1. Khái niệm

Theo Hiệp hội quốc tế nghiên cứu về đau (IASP): Đau là một trải nghiệm cảm giác hoặc cảm xúc khó chịu hoặc tương tự liên quan đến tổn thương mô thực tế hoặc tiềm ẩn [2].

Đau là một cơ chế tự bảo vệ cơ thể, cảm giác đau xuất hiện tại một vị trí nào đó khi bị tổn thương, nó tạo lên một đáp ứng nhằm tránh tác nhân gây đau. Cảm giác đau là một cảm giác đặc biệt, khác với cảm giác khác. Cảm giác này thông báo cho não biết kích thích có hại cho cơ thể và cần có các cơ chế sinh lý và tâm lý để loại trừ kích thích đó [11].

1.1.2.2. Phân loại cảm giác đau

Đau được phân thành hai loại chính: đau nhanh và đau chậm [12], [13]. Đau nhanh được cảm nhận thấy trong vòng khoảng 0,1 giây sau khi một kích thích đau được gây ra, trong khi đau chậm bắt đầu chỉ sau 1 giây hoặc hơn và sau đó tăng từ từ trong vài giây và đôi khi trong vài phút.

Đau nhanh cũng được miêu tả bằng nhiều tên khác như: đau cấp tính (acute pain), đau buốt (sharp pain), đau nhói (pricking pain), đau dữ dội (electric pain) [12]. Đau nhanh xảy ra khi có mô cơ thể tổn thương đáng kể dẫn đến kích hoạt các thụ thể cảm nhận đau (nociceptors) tại vị trí tổn thương (như bị đau khi một cây kim đâm vào da, khi da bị cắt bởi dao, chịu một cú điện giật hoặc khi da bị bỏng đột ngột). Tổn thương tại chỗ làm thay đổi đặc tính phản ứng của các thụ thể đau, các kết nối trung ương của chúng và hệ thần kinh tự chủ trong khu vực bị ảnh hưởng. Tuy nhiên, tổn thương này thường không vượt quá khả năng sửa chữa tự nhiên của cơ thể, cho phép quá trình chữa lành diễn ra mà không cần can thiệp y tế. Triệu chứng đau thường chấm dứt trước khi quá trình chữa lành hoàn tất. Dù vậy, các biện pháp y tế có thể hỗ trợ giảm đau, ngăn ngừa các biến chứng và thúc đẩy tốc độ hồi phục thông qua việc rút ngắn thời gian tổn thương. Đặc điểm nổi bật của đau cấp tính là nó thường kéo dài trong vài ngày đến vài tuần; cơn đau kéo dài nhiều tháng hoặc nhiều năm không

được xem là đau cấp tính, ngoại trừ trường hợp đau liên tục do sự xâm lấn mô trong các bệnh lý ác tính [14], [15].

Đau chậm cũng được gọi bởi nhiều tên khác như: đau mạn tính (chronic pain), đau nóng rát (slow burning pain), đau âm ỉ (aching pain), đau nhức (throbbing pain), đau quặn (nauseous pain) [12]. Đau chậm có thể xảy ra trên da và trong hầu hết bất kỳ mô hay cơ quan sâu nào như đau lưng dưới, đau thần kinh sau zona và đau cơ xơ hóa,...Đau chậm thường được kích hoạt bởi chấn thương hoặc bệnh lý, nhưng có thể được duy trì bởi các yếu tố không liên quan trực tiếp đến nguyên nhân ban đầu. Trong một số trường hợp, tổn thương có thể vượt quá khả năng chữa lành của cơ thể do mất một phần cơ thể, mức độ nghiêm trọng của chấn thương và sự hình thành sẹo hoặc do sự tổn thương của hệ thần kinh trong chấn thương đó. Khi hệ thần kinh bị tổn thương đến mức không thể tự phục hồi, tình trạng đau có thể kéo dài dù tổn thương mô đã được chữa lành. Ngoài các hội chứng đau mạn tính mà cường độ đau không tỷ lệ với chấn thương hoặc tổn thương mô ban đầu, một số hội chứng khác có thể xảy ra một cách tự phát mà không có dấu hiệu tổn thương nào. Tất cả các loại đau mạn tính đều khiến người bệnh tìm kiếm chăm sóc y tế, nhưng thường không được điều trị hiệu quả. Vì đau mạn tính không ngừng nghỉ, các yếu tố như căng thẳng, môi trường và cảm xúc có thể chồng lên các mô bị tổn thương ban đầu và góp phần làm tăng cường độ và sự dai dẳng của cơn đau [14], [15].

Đau cũng được phân loại theo giải phẫu, điều này rất hữu ích cho các nhà lâm sàng. Khi xác định được cụ thể một vùng cơ thể cảm nhận được cơn đau cho phép nhân viên y tế hành động nhanh chóng [16].

Phân loại đau theo bệnh lý – sinh lý cũng là một trong những phân loại hữu ích vì nó tổng hợp các nguyên nhân cơ học và bệnh lý cũng như vị trí giải phẫu. Sau đó, cơn đau có thể được phân loại thành cơn đau do cảm giác đau và đau do thần kinh. Cơn đau do cảm giác đau có thể được chia thành cơn đau cơ thể và đau nội tạng. Cơn đau cơ thể đề cập đến các chấn thương ở da, cơ và xương, trong khi cơn đau nội tạng đề cập đến các mô cơ quan bên trong được cảm nhận gián tiếp [16], [13]. Tương

tự như vậy, cơn đau thần kinh có thể là do chấn thương, mặc dù trong trường hợp này, hệ thần kinh ngoại biên hoặc trung ương bị tổn thương [16].

1.1.2.3. Bộ phận nhận cảm giác đau

Các thụ thể đau là các tế bào thần kinh chuyên biệt được định vị ở ngoại vi và phản ứng với các kích thích có hại. Theo điện thế hoạt động, vận tốc dẫn truyền và hình thái của chúng, các thụ thể đau có thể được phân loại thành các sợi A-beta ($A\beta$), A-delta ($A\delta$) và C. Các sợi $A\delta$ có bao myelin và có thể dẫn truyền tín hiệu đau ở vận tốc 5-30 m/giây [17], [18]. Các sợi $A\beta$ nhanh hơn (30-70 m/giây) nhưng không phải là thụ thể đau hoàn toàn vì chúng làm suy yếu cơ xương (co cơ) và là các thụ thể cơ học, không phải lúc nào cũng phản ứng với các kích thích có hại. Các sợi C không có bao myelin, đường kính nhỏ hơn và chậm hơn các sợi trước đó (0,5-2,0 m/giây), tạo nên hầu hết các thụ thể đau [17]. Các sợi A phản ứng với các tác động cơ học và nhiệt (chủ yếu là nhiệt nhưng cũng có cả lạnh). Các sợi C có bản chất đa phương thức và phản ứng với các tác động cơ học, nhiệt (chủ yếu là nhiệt) hoặc hóa học. Điều này cho thấy tính không đồng nhất chức năng phong phú của các thụ thể đau này và vai trò của chúng trong việc theo dõi tình trạng mô. Các sợi A phản ứng với các tác động cơ học và nhiệt (chủ yếu là nhiệt nhưng cũng có cả lạnh). Các sợi C có bản chất đa phương thức và phản ứng với các tác động cơ học, nhiệt (chủ yếu là nhiệt) hoặc hóa học. Điều này cho thấy tính không đồng nhất chức năng phong phú của các thụ thể đau này và vai trò của chúng trong việc theo dõi tình trạng mô [18].

Các thụ thể đau chiếu xa về phía da, nơi chúng kết thúc ở gần Keratinocytes, tế bào Mast và tế bào Langerhans. Hơn nữa, chúng cũng chiếu về phía trung tâm hệ thần kinh trung ương, qua hạch rễ sau và hạch thần kinh sinh ba để tạo khớp thần kinh với các tế bào thần kinh bậc hai hoặc các tế bào thần kinh trung gian của tủy sống hoặc nhân dưới tủy sống qua sừng sau, chủ yếu là sợi C, nhưng cũng có một số sợi A, đi lên theo chiều dọc dọc theo đường Lissauer cho đến khi chúng tạo thành khớp thần kinh ở phiên Rexed. Các sợi C (đau chậm hơn, lan tỏa) chủ yếu tạo khớp thần kinh ở phiên II và một số ở phiên I với các tế bào thần kinh trung gian, trong khi các sợi A (đau nhanh, khu trú rõ) tốt nhất là tạo khớp thần kinh ở phiên V trực tiếp

với các tế bào thần kinh bậc hai, mặc dù các sợi trục của các sợi này bắt chéo qua phần II, cho phép tương tác giữa hai đường dẫn truyền đau [18]. Các tế bào thần kinh bậc hai đi lên qua tủy sống theo một số đường dẫn, sau khi cắt chéo, mang tín hiệu đau đến đồi thị. Sự điều biến được thực hiện bởi nhân ở tủy sống [17].

1.1.2.4. Đáp ứng với cảm giác đau của cơ thể

Khi có kích thích đau, nhờ có tế bào thần kinh cảm giác, kích thích đi vào sừng sau của tủy sống, tiếp xúc với bó Dejerine, chạy chéo qua chất xám sang phía đối lập rồi đến đồi thị, để lên vỏ não. Bó Dejerine còn gọi là bó tủy – đồi thị. Ở những bệnh có hóc trong tủy, con đường chạy chéo qua chất xám của bó này bị cắt đứt, nên bệnh nhân mất cảm giác đau [19].

Sau khi xung đau này đến não để hình thành phản ứng đau, có nhiều cấu trúc dưới não tham gia vào như: cấu tạo lưới (fornix reticularis), đồi thị (thalamus), vùng dưới đồi (hypothalamus), hệ viền (limbic) [19].

Kích thích đau trong thời gian ngắn sẽ gây nên phản ứng một vùng nhất định của vỏ đại não và ta nhận rõ được nơi tổn thương. Nhưng nếu kích thích lâu, cường độ mạnh sẽ làm cho toàn bộ vỏ não hưng phấn do tác động lên hệ hoạt hóa đi lên của cấu tạo lưới, vùng dưới đồi và hệ viền.

Tín hiệu đau được truyền đến tủy sống, đồi thị và các trung tâm dưới vỏ khác, đến vỏ não gây ra một số phản ứng như phản ứng vận động, phản ứng tâm lý và kích thích hệ thống giảm đau của cơ thể hoạt động [20].

Tín hiệu đau được truyền đến tủy sống gây phản xạ “rút lại” để làm cho cơ thể hoặc một phần cơ thể thoát khỏi tác nhân kích thích gây đau. Những phản xạ tủy có tính bản năng này rất quan trọng đối với động vật cấp thấp nhưng trên người thường bị kìm nén lại nhờ hoạt động của hệ thần kinh cấp cao [20].

Khi phản ứng đau theo hướng đi lên đến vùng dưới đồi vào hệ thống tuyến yên – nội tiết thì sẽ xảy ra stress hoặc các phản ứng như kêu la, chán nản, buồn nôn,... Đau quá mức sẽ gây ra sốc. Vì vậy, việc xử trí để khắc phục đau có ý nghĩa cực kì quan trọng [20].

Về hệ thống giảm đau trong não và tủy sống:

- Kích thích điện vào nhiều vùng của não và tủy sống có thể làm giảm mạnh hoặc hầu như ức chế hoàn toàn đường dẫn truyền cảm giác đau trong tủy sống, nhận thấy những vùng quan trọng nhất có khả năng làm mất cảm giác đau là vùng quanh não thất III, chất xám quanh cống, thân não, thể Raphe của thân não và bó não trước giữa. Hệ thống giảm đau có thể ngăn chặn sự dẫn truyền tín hiệu đau ngay từ nơi tín hiệu vừa được truyền đến tủy sống [12].

- Các chất sinh học tham gia trong hệ thống giảm đau: Hơn hai mươi năm trước đây người ta đã thí nghiệm tiêm morphin vào vùng quanh não thất ngay gần não thất III thuộc não trung gian và thấy có tác dụng giảm đau rất mạnh. Sau đó người ta đã xác định được tại các vùng của não có các receptor. Những nghiên cứu tiếp theo cho thấy morphin có tác dụng ở nhiều chận của hệ thống giảm đau như thể Raphe, sừng sau tủy sống. Hầu hết các thuốc tác động ở các receptor tại synap nên người ta cho rằng các receptor tiếp nhận morphin chính là các receptor tiếp nhận các chất truyền đạt thần kinh, các chất truyền đạt thần kinh quan trọng nhất đó là: β -endorphin, met-enkephalin, leu-enkephalin và dynorphin [12].

1.1.2.5. Đánh giá đau

Nỗ lực định lượng cơn đau luôn là một nhiệm vụ đầy thách thức. Những đặc điểm khác nhau của cơn đau, cùng với các đặc điểm cá nhân và chủ quan của nó khiến việc phát triển một thước đo chung để chúng ta có thể đo lường và so sánh các trải nghiệm đau được mô tả trở nên khó khăn và có thể là không thể.

Các công cụ cho cơn đau cấp tính rất thiết thực và tập trung chủ yếu vào một đặc điểm của cơn đau là cường độ. Chúng là thang đo đau đơn chiều. Ngược lại, khi đánh giá cơn đau mãn tính, vốn nguy hiểm hơn nhiều, phức tạp hơn và có thể gây ra hoặc bị gây ra bởi các yếu tố gây nhiễu khác, các công cụ dựa vào các khía cạnh định tính của cơn đau và tác động của nó đến khả năng hoạt động hàng ngày. Trong trường hợp này, thang đo đau đa chiều là cần thiết để đưa ra bức tranh toàn diện sâu sắc về trải nghiệm đau của bệnh nhân [21], [22].

1.1.2.6. Một số thuốc giảm đau

Thuốc giảm đau được chia làm 3 loại:

- Thuốc giảm đau loại morphin.
- Thuốc giảm đau không phải loại morphin: Paracetamol và thuốc chống viêm không steroid.
- Thuốc giảm đau hỗ trợ: Là những thuốc có tác dụng làm tăng hiệu quả giảm đau hoặc giảm nhẹ tác dụng không mong muốn của các thuốc trên [9].

❖ Thuốc giảm đau loại morphin

Là thuốc giảm đau tác động trung ương tác động chủ yếu ở não hoặc ở tủy sống. Tác dụng giảm đau là do gắn vào các thụ thể opiat đặc hiệu được hoạt hóa và vì thế ngăn trở vận chuyển xung đau. Các chất nội sinh gắn với các thụ thể này là các endorphin, enkephalin và dynorphin.

Nhóm thuốc này bao gồm:

- Opiat: Là các dẫn xuất của thuốc phiện (opium), có tính chất giống như morphin.
- Opioid: Là các chất tổng hợp, bán tổng hợp, có tác dụng giống morphin hoặc gắn được vào các receptor của morphin.

* **Receptor của morphin (và các opioid):** Receptor đặc hiệu của morphin được tìm thấy từ cuối 1973, có 3 loại chính (μ , κ , δ) và mỗi loại lại có các phân loại nhỏ. Các receptor này có rất nhiều ở sừng sau tủy sống của động vật có xương sống, ở nhiều vùng trong thần kinh trung ương bao gồm đồi thị, chất xám quanh cầu não, não giữa. Các receptor của morphin còn tìm thấy ở trong vùng chi phối hành vi (hạnh nhân, hồi hải mã, nhân lục, vỏ não), vùng điều hòa hệ thần kinh thực vật (hành não) và chức phận nội tiết (lồi giữa). Ở ngoại biên, các receptor có ở tủy thượng thân, tuyến ngoại tiết dạ dày, đám rối thần kinh tạng. Về mặt điều trị, mỗi receptor được coi như có chức phận riêng [10].

Receptor mu (μ): Khi kích thích gây tác dụng giảm đau, ức chế hô hấp, co đồng tử, giảm co bóp cơ trơn dạ dày, ruột và gây sáng khoái.

Receptor kappa (κ): Khi kích thích gây tác dụng giảm đau, suy hô hấp, co đồng tử và an thần.

Receptor delta (δ): Chưa được nghiên cứu đầy đủ trên người, nhưng trên động vật khi kích thích cũng gây tác dụng giảm đau.

Morphin là thuốc giảm đau mạnh do làm tăng ngưỡng nhận cảm giác đau, thuốc còn làm giảm các đáp ứng phản xạ với đau. Tác dụng giảm đau của morphin là do thuốc kích thích trên receptor mu và kappa. Morphin ức chế tất cả các điểm chốt trên đường dẫn truyền cảm giác đau của hệ thần kinh trung ương như tủy sống, hành tủy, đồi thị và vỏ não. Như vậy, vị trí tác dụng của morphin và các opioid chủ yếu nằm trong hệ thần kinh trung ương. Khi dùng morphin, các trung tâm ở vỏ não vẫn hoạt động bình thường, nhưng cảm giác đau đã mất, chứng tỏ tác dụng giảm đau của morphin là chọn lọc.

Một số thuốc khác thuộc nhóm này:

- Các opioid thường dùng: pethidin, methadon, fentanyl, propoxyphen.

- Các opioid có tác dụng hỗn hợp: Vừa hiệp đồng - vừa đối lập, hoặc hiệp đồng một phần (Agonist - antagonist; partial agonist): Có nhiều thuốc gắn trên receptor mu, tranh chấp với morphin và các opioid khác nhưng không gây tác dụng gì, được gọi là thuốc đối lập tranh chấp. Ngược lại, một số thuốc sau khi tranh chấp được receptor còn có thể gây ra một số tác dụng dược lý, hoặc trên receptor mu, hoặc trên các receptor khác như delta và kappa. Các thuốc đó được gọi là thuốc có tác dụng hỗn hợp hoặc hiệp đồng một phần [10].

❖ **Thuốc giảm đau loại không phải morphin:**

Các thuốc này có điểm tác động chính ngoài khu vực não và tủy sống. Trong trường hợp chấn thương mô và viêm, từ mô sẽ giải phóng ra các chất chủ yếu: prostaglandin, leucotrien, bradykinin, cytokin, serotonin, các gốc oxy tự do và histamin. Tất cả các chất đó đều làm tăng tính nhạy cảm của thụ thể đau, gây ra một trạng thái gọi là tăng cảm giác đau. Một tác dụng chính của các thuốc giảm đau tác động ngoại vi là ức chế sản sinh ra prostaglandin, bằng cách ức chế COX. Nhóm này bao gồm: Paracetamol và thuốc chống viêm không steroid (xem mục 1.1.1.5) [10].

❖ **Thuốc giảm đau hỗ trợ**

Thuốc giảm đau hỗ trợ có tác dụng hiệp đồng, làm tăng tác dụng giảm đau của các opioid và thuốc giảm đau chống viêm không steroid. Các thuốc này đặc biệt hiệu

qua đối với đau do nguyên nhân thần kinh. Gồm: thuốc chống trầm cảm (amitriptylin, toloxaton, mianserin,...) và thuốc chống động kinh (phenytoin, carbamazepin và valproat,...) [10].

1.2. Tổng quan viêm và đau theo y học cổ truyền

1.2.1. Sơ lược quan niệm viêm và đau theo y học cổ truyền

Viêm không phải là một bệnh cụ thể trong YHCT mà là một quá trình bệnh lý chung. Biểu hiện của tình trạng viêm được mô tả trong dương chứng (sưng kèm theo nóng đỏ) và âm chứng (sưng không kèm theo nóng đỏ), có thể do nguyên nhân nội nhân, ngoại nhân hoặc bất nội ngoại nhân. Hậu quả của viêm là đau.

Đau là một trong những vấn đề được YHCT quan tâm. Quan niệm và lý luận về đau trong y học cổ truyền đã trải qua quá trình phát triển qua nhiều giai đoạn. “Hoàng Đế Nội Kinh” đặt nền tảng liên kết đau với hệ kinh lạc, coi hàn và nhiệt là nguyên nhân chính, điều trị dựa vào châm và cứu giải nhằm điều hòa khí huyết. Đến thời kỳ “Thương Hàn Tạp Bệnh Luận” của Trương Trọng Cảnh, đau được phân thành ngoại sinh và nội sinh, với phương pháp biện chứng luận trị dựa trên lý - pháp - phương - dược. Ông xây dựng nền tảng chẩn đoán và điều trị đau ngoại cảm theo lục kinh và đau nội thương dựa vào các lý luận như “dương hư âm huyền”. Giai đoạn tiếp theo, các trường phái lý luận phát triển mạnh mẽ, như Lý Đông Viên với quan điểm “thông tắc bất thông, thông tắc bất thông”, nhấn mạnh đau do tắc nghẽn kinh lạc, hay Chu Đan Khê phân tích đau liên quan đến khí, huyết, đàm, uất và đề xuất học thuyết đàm luận trị. Tiếp đến, Trương Giới Tân phát triển học thuyết “bổ hư trị thông”, xác định đau chủ yếu do hư chứng, đồng thời hoàn chỉnh hệ thống phân loại đau theo bát cương: biểu lý, hàn nhiệt, hư thực. Trong giai đoạn hoàn thiện lý luận, Diệp Thiên Sĩ kết hợp toàn diện các yếu tố hàn - nhiệt, khí - huyết, hư - thực, đồng thời phân loại đau do ngoại cảm hoặc nội thương, đề xuất nhiều phương pháp điều trị như châm cứu, xoa bóp, chườm ấm. Các bài thuốc hoạt huyết hóa ứ của Vương Thanh Nhậm như “Huyết phủ trục ứ thang” đã trở thành chuẩn mực trong điều trị đau. Cho đến nay, quan niệm “bất thông tắc thông, bất vinh tắc thông” tiếp tục là nguyên tắc

cốt lõi, áp dụng để giải quyết đau bằng cách sơ thông kinh lạc, hành khí hoạt huyết, ích khí, bổ huyết, giúp cơ thể khôi phục trạng thái sinh lý bình thường.

Viêm và đau có quan hệ mật thiết với nhau, được thể hiện đặc trưng trong chứng tý với các biểu hiện như đau, nhức nhối, tê bì, nặng nề, sưng nóng, co duỗi khó khăn ở cơ, gân xương và khớp.

Chứng tý được miêu tả sớm nhất trong cuốn “Hoàng đế nội kinh”. Trong “Tổ vấn – Tý luận” có nêu lên nguyên nhân, phát bệnh, phân loại triệu chứng và các diễn biến của bệnh như: tà khí phong hàn thấp hỗn tạp gây bệnh gọi là tý, phong thắng thuộc hành tý, hàn thắng thuộc thuốc tý, thấp thắng thuộc trước tý [23].

Trương Trọng Cảnh trong “Kim quỹ yếu lược – Trúng phong lịch tiết bệnh” có nhắc đến phong thấp, lịch tiết phong cũng có liên quan đến chứng tý [24].

Các y gia sau này trong các cuốn như “Tế sinh phương”, “Chư bệnh nguyên hậu luận”, “Tạp bệnh quảng yếu”, “Thiên kim yếu phương”, “Ngoại trị bí yếu”, “Cảnh nhạc toàn thư”, “Y tông kim giám”, “Y lâm cải thác”,... cũng đã có nhiều bàn luận về chứng tý. Chứng tý hình thành trên cơ sở cơ thể đã có sẵn khí huyết hư suy, hoặc do ốm lâu ngày làm tổn thương khí huyết hoặc tuổi già thiên quý suy ảnh hưởng làm cho can thận hư, tà khí phong hàn thấp thừa cơ xâm nhập mà gây nên bệnh. Hoặc là do phong hàn thấp tà uất lâu hoá nhiệt, hoặc kinh lạc có tích nhiệt, lại có thêm phong hàn thấp tà xâm nhập gặp nguyên khí hư suy mà sinh bệnh. Như cuốn “Kim Quỹ Dục” viết: “Tạng phủ kinh lạc vốn bị tích nhiệt, lại bị tà khí phong hàn thấp ẩn náu, nhiệt bị hàn uất, khí không lưu thông lâu ngày hàn cũng hoá nhiệt thì lại càng đau nhức âm ỉ khó chịu” [25].

Tựu chung lại, cơ chế bệnh sinh cơ bản của chứng tý là do tà khí phong, hàn, thấp, nhiệt, đàm ứ lưu trệ ở cơ thể, tứ chi, bì phu, cân cốt, cơ nhục xương khớp làm kinh mạch tắc trở. Ngoại tà xâm nhập vào cơ thể, lại do bảm tố từng cơ thể không giống nhau mà có hàn nhiệt chuyển hóa lẫn nhau. Bảm tố cơ thể dương khí thiên hư, cảm thụ phong hàn thấp tà, hàn tự nội sinh phần lớn dẫn đến từ dương hóa hàn, mà thành phong hàn thấp tý. Người vốn dương thịnh hoặc âm hư mà sinh nội nhiệt lại bị cảm ngoại tà, dễ hóa theo nhiệt làm cho các khớp sưng nóng đỏ đau, phát sốt mà thành chứng phong thấp nhiệt tý. Trong quá trình phát sinh phát triển bệnh thì tà lấp

tắc kinh mạch, ảnh hưởng đến sự vận hành, phân bố của khí huyết tân dịch. Huyết trệ mà sinh ú, tân dịch nội đình mà sinh đàm, nung nấu thành đàm trọc ú huyết, lại kết hợp với ngoại tà, xâm nhập sâu vào các khớp, dẫn đến các khớp sưng to, cứng khớp, biến dạng [6].

Về nguyên tắc điều trị, trừ tà thông lạc là nguyên tắc cơ bản, căn cứ vào sự thiên thịnh của tà khí phân biệt rõ mà điều trị trừ phong, tán hàn, trừ thấp, thanh nhiệt, hóa đàm, hành ú, kiêm thông kinh hoạt lạc. Điều trị chứng tý còn thích hợp trọng dưỡng huyết hoạt huyết, trị hàn thích hợp với kết hợp ôn dương bổ hỏa, trị thấp thích hợp với kết hợp kiện tỳ ích khí. Bệnh tý lâu ngày thuộc chứng hư, nên trọng phù chính, bổ can thận, ích khí huyết là phương pháp thường dùng [6].

Viêm và đau là triệu chứng gặp trong nhiều bệnh lý viêm khớp, viêm khớp dạng thấp, gout. Y học cổ truyền xếp bệnh lý về khớp thuộc chứng tý và gout thuộc chứng thông phong [26].

1.2.2. Các thể lâm sàng và điều trị

Trong các y văn trước đây đều phân loại chứng tý thành 2 thể lớn là Phong hàn thấp tý (gồm Phong tý, Hàn tý, Thấp tý) và Phong thấp nhiệt tý.

Theo Trung Y Nội khoa, chứng tý được phân thành 10 thể gồm: Phong thấp tý, Hàn thấp tý, Hàn nhiệt thác tạp tý, Thấp nhiệt tý, Nhiệt độc tý, Huyết ú tý, Đàm trọc tý, Đàm ú tý, Khí âm lưỡng hư tý, Can thận lưỡng hư tý. Mỗi thể đều có triệu chứng lâm sàng, phương pháp điều trị và phương thuốc đặc trưng cho từng thể [26], [27].

❖ Thể phong thấp tý

Triệu chứng lâm sàng: Các khớp và cơ nhục đau mỏi, co duỗi khó khăn, cảm giác nặng nề. Đau có tính chất di chuyển và thường xảy ra ở các khớp nhỏ và nhỏ. Trong đợt bệnh tiến triển các khớp sưng đau, bì phù có cảm giác tê bì. Thời kỳ đầu có biểu hiện sợ gió, phát sốt. Chát lưỡi nhợt, rêu lưỡi mỏng trắng hay nhòn dính. Mạch phù hoãn hoặc nhu hoãn.

Pháp điều trị: Khu phong, trừ thấp, thông lạc, chi thông.

Phương dược: Bài Quyên tý thang (Y học tâm ngộ) gia giảm: Tang chi 40g, Tần giao 12g, Độc hoạt 12g, Khương hoạt 12g, Đương quy 12g, Hải phong đằng 40g, Bắc mộc hương 6g, Quế chi 10g, Xuyên khung 10g, Nhũ hương 6g, Cam thảo 6g [26], [27].

❖ **Thể hàn thấp tý**

Triệu chứng lâm sàng: Các khớp ở chi trên và chi dưới có cảm giác đau, lạnh và nặng nề. Tính chất đau thường cố định, ít di chuyển. Ngày đau nhẹ, về đêm đau nặng, thời tiết lạnh, ẩm đau tăng lên, chườm nóng đỡ đau. Chỗ đau ít sưng nề, tại khớp tổn thương thường không nóng đỏ, co duỗi khó khăn. Chất lưỡi nhợt, rêu lưỡi trắng nhờn, mạch huyền khẩn hay huyền hoãn.

Pháp điều trị: Ôn kinh, tán hàn, trừ thấp, thông lạc.

Phương dược: Bài thuốc Ô đầu thang (Kim quỹ yếu lược) gia vị: Chế xuyên ô 12g, Bạch thược 12g, Bạch truật 12g, Thương truật 16g, Ma hoàng 12g, Hoàng kỳ 12g, Chích Cam thảo 12g, Đương quy 12g, Khương hoàng 12g [26], [27].

❖ **Thể hàn nhiệt thác tạp**

Triệu chứng lâm sàng: Các khớp và cơ nhục sưng, đau. Người cảm giác nóng nhưng tại chỗ khớp đau không nóng. Bệnh nhân cảm thấy sốt, nhưng đo nhiệt độ không cao. Các khớp co duỗi khó khăn, chườm ẩm có cảm giác dễ chịu. Các khớp có thể cứng, biến dạng. Thân nhiệt về đêm có thể tăng, miệng khát, nhưng không thích uống nước. Lưỡi đỏ, rêu lưỡi trắng hay lưỡi nhợt, rêu lưỡi vàng. Mạch huyền sắc hoặc huyền khẩn.

Pháp điều trị: Ôn kinh, tán hàn, thanh nhiệt, trừ thấp.

Phương dược: Bài Quế chi thược dược tri mẫu thang (Kim quỹ yếu lược): Quế chi 8g, Bạch thược 12g, Chích cam thảo 8g, Ma hoàng 8g, Phụ tử chế 8g, Bạch truật 12g, Tri mẫu 12g, Phòng phong 12g, Sinh khương 3g [26], [27].

❖ **Thể thấp nhiệt tý**

Triệu chứng lâm sàng: Các khớp sưng, nóng, đỏ, đau. Người bệnh có cảm giác nặng nề, phát sốt. Miệng khát, nhưng không thích uống nước, phiền táo, bất an. Các khớp co duỗi khó khăn, vận động, đi lại khó. Đại tiện thường táo, đôi khi có thể nát, nước tiểu vàng. Chất lưỡi đỏ, rêu lưỡi vàng nhờn. Mạch nhu sắc, hay hoạt sắc.

Pháp điều trị: thanh nhiệt, trừ thấp, tuyên tý, thông lạc.

Phương dược: “Quyên tý thang” (Y học tâm ngô) hợp với “Đương quy chỉ thống thang” (Kim Quỹ yếu lược) gia giảm: Phòng kỷ 12g, Xích tiểu đậu 12g, Ý dĩ 16g, Liên kiều 12g, Hoàng cầm 10g, Khổ sâm 12g, Chi tử 10g, Nhân trần 12g, Hoạt thạch 12g, Đương quy 12g, Tần giao 10g, Tri mẫu 10g, Khương hoạt 16g [26], [27].

❖ **Thể nhiệt độc tý**

Triệu chứng lâm sàng: Các khớp sưng, nóng, đỏ và đau dữ dội khi thăm khám. Toàn thân phát sốt, thích uống nước mát, chườm lạnh các khớp có cảm giác dễ chịu. Các khớp co duỗi khó khăn, khó vận động. Toàn thân sắc mặt đỏ, nước tiểu đỏ, đại tiện táo. Lưỡi đỏ, rêu lưỡi vàng hay vàng nhờn. mạch hoạt sắc hay huyền sắc.

Pháp điều trị: Thanh nhiệt giải độc, lương huyết, thông lạc.

Phương dược: Bài thuốc “Tê giác địa hoàng thang” (Thiên kim phương) gia giảm: Thủy ngư giác 16g, Liên kiều 12g, Hoàng liên 10g, Sinh địa 16g, Nhân trần 16g, Chi tử 12g, Thăng ma 8g, Phòng kỷ 16g, Kim ngân hoa 16g [26], [27].

❖ **Thể huyết ú**

Triệu chứng lâm sàng: Các khớp đau nhiều, chỗ đau thường không di chuyển, đau kéo dài, dai dẳng, chỗ đau cự án, tại chỗ sưng. Sắc mặt thường xám đen, bì phu khô. Miệng khô, không muốn uống nước. Mạch trầm, huyền hay tế sắc.

Pháp điều trị: Hoạt huyết, hóa ú, dưỡng cân, thông lạc.

Phương dược: Bài thuốc “Thân thống trực ú thang” (Y lâm cải thác) hợp với bài “Hoạt lạc giao linh đan” (Thiên kim phương) gia giảm: Đào nhân 10g, Hương phụ chế 8g, Ngũ linh chi 16g, Tần giao 10g, Đương quy 12g, Địa long 5g, Một dược 8g, Cam thảo 6g, Ngư tử 12g, Bạch thược 12g, Hồng hoa 10g, Mộc qua 16g, Đan sâm 16g, Kê huyết đằng 16g, Xuyên khung 8g [26], [27].

❖ **Thể đàm trọc**

Triệu chứng lâm sàng: Các khớp sưng, tê, đau. Người bệnh thường hoa mắt, chóng mặt, buồn nôn, khạc ra đờm dãi trong, đầu mặt có cảm giác nặng sưng phù. Ngực và bụng luôn có cảm giác đầy chướng, ăn kém, tâm phiền. Mạch trầm, huyền, hoạt.

Pháp điều trị: Hóa đàm, hành khí, thông lạc.

Phương dược: “Bán hạ bạch truật thiên ma thang” (Hòa tễ cục phương) phối ngũ với bài “Dương hòa thang” (Ngoại khoa toàn sinh tập) gia giảm: Bán hạ chế 12g, Bào khương 4g, Cam thảo 6g, Lộc giác giao 16g, Thục địa 12g, Bạch giới tử 12g, Ma hoàng 8g, Phục linh 16g, Quất hồng 8g, Ý dĩ 16g, Đại táo 12g [26], [27].

❖ **Thể đàm ứ**

Triệu chứng lâm sàng: Thể này thường thấy ở người bệnh đã mắc bệnh lâu ngày, cơ nhục và các khớp đau mỏi. Chỗ đau cố định không di chuyển. Các khớp sưng nề, teo cơ và cứng khớp, biến dạng khớp. Tay và chân có cảm giác tê bì và nặng nề. Sắc mặt sạm đen và có thể sưng nề. Ngực đầy tức, chất lưỡi tím sẫm, rêu lưỡi trắng nhờn, mạch huyền sác.

Pháp điều trị: Hoạt huyết, hành ứ, hóa đàm, thông lạc.

Phương dược: Bài thuốc “Song hợp tán” (Y Phương khảo) gia giảm: Đào nhân 12g, Đương quy 10g, Bạch giới tử 16g, Bán hạ chế 12g, Trúc lịch 8g, Xuyên khung 10g, Hồng hoa 12g, Trần bì 10g, Bạch thược 10g, Phục linh 16g [26], [27].

❖ **Thể khí âm lưỡng hư**

Triệu chứng lâm sàng: Các khớp đau, sưng nề, co duỗi khó khăn, biến dạng. Người gầy, sốt nhẹ, khí đoản, tâm phiền, dễ ra mồ hôi, cơ nhục đau mỏi, sau khi vận động thì đau tăng lên. Kèm theo: hoa mắt, chóng mặt, ăn ít, đại tiện nát. Miệng khô nhưng không muốn uống nước. Lưỡi bệu nhờn, chất lưỡi đỏ hoặc có những vết nứt. Rêu lưỡi trắng nhờn hay ít rêu. Mạch trầm tế hoặc tế nhược vô lực.

Pháp điều trị: Ích khí dưỡng âm, hoạt huyết thông lạc.

Phương dược: Bài thuốc “Sinh mạch tán” (Nội ngoại thương biện hắc luận) hợp phương với bài thuốc “Hoàng kỳ quế chi ngũ vật thang” (Kim quỹ yếu lược) gia giảm: Nhân sâm 10g, Đương quy 12g, Cam thảo 6g, Mạch môn 10g, Hoàng kỳ 16g, Ngũ vị tử 12g, Quế chi 8g, Đại táo 12g, Bạch thược 12g [26], [27].

❖ **Thể can thận lưỡng hư**

Triệu chứng lâm sàng: Chứng Tý kéo dài, bệnh lâu không khỏi. Cân cốt, cơ nhục và các khớp đau, sưng nề. Các khớp vận động khó khăn do cứng khớp, đặc biệt cứng khớp buổi sáng, biến dạng kết hợp với teo cơ. Người bệnh thích nghỉ ngơi, ngại vận động, tay chân không ấm, đau mỏi lưng, gối. Hoặc có cảm giác nóng trong xương,

đạo hãn, tự hãn, miêng khát không thích uống nước. Chất lưỡi đỏ hoặc nhợt. Rêu lưỡi mỏng. Mạch trầm tế nhược, hoặc tế sác.

Pháp điều trị: Tư bổ can thận

Phương dược: Bài thuốc “Độc hoạt tang ký sinh thang” (Thiên kim phương) gia giảm: Độc hoạt 12g, Bạch thược 12g, Phòng phong 12g, Phục linh 12g, Quế chi 8g, Tần giao 10g, Sinh địa 12g, Ngưu tất 16g, Đảng sâm 12g, Đương quy 12g, Tang ký sinh 16g, Xuyên khung 8g, Đỗ trọng 16g, Cam thảo 6g, Tế tân 6g [26], [27].

1.3. Một số nghiên cứu về giảm đau, chống viêm bằng thuốc y học cổ truyền

1.3.1. Một số nghiên cứu về giảm đau, chống viêm bằng thuốc YHCT trong nước

Năm 2015, các tác giả Vũ Bình Dương và Nguyễn Hoàng Ngân đã đánh giá tác dụng chống viêm giảm đau của cao lỏng “Kiện khớp tiêu thống” (thành phần gồm: Mẫu lệ, Cốt toái bổ, Ngũ gia bì, Hy thiêm thảo, Cầu tích, Dây đau xương, Thổ phục linh, Thiên niên kiện, Can khương) trên động vật thực nghiệm. Kết quả nghiên cứu cho thấy: Cao lỏng Kiện khớp tiêu thống có tác dụng chống viêm (cả viêm cấp và viêm mạn), giảm đau tốt trên mô hình dược lý thực nghiệm, tương đương với các thuốc NSAIDs (diclofenac, aspirin) dùng làm tham chiếu [28].

Năm 2017, Lê Thị Hải Yến và cộng sự đã nghiên cứu tác dụng chống viêm, giảm đau của cao lỏng chiết từ cây an xoa (*Helicteres hirsuta* Lour.) trên chuột nhắt thực nghiệm. Kết quả cho thấy: với liều 24 g/kg/ngày và 72 g/kg/ngày, uống trong 5 ngày liên tục có tác dụng giảm đau khi nghiên cứu trên máy đo ngưỡng đau và trên mô hình mâm nóng ở chuột nhắt trắng. Với liều 72 g/kg/ngày, uống trong 5 ngày liên tục có tác dụng chống viêm cấp ở chuột nhắt trắng trên mô hình gây phù chân chuột, thể hiện rõ ở các thời điểm sau gây viêm 2 và 4 giờ [29].

Năm 2022, Nguyễn Thị Thanh Hà và cộng sự đã đánh giá tác dụng chống viêm, giảm đau của viên hoàn cứng TD0015 (thành phần gồm: Hoàng bá, Sinh địa, Tri, Bạch thược, Quy bản, Phục linh, Đỗ trọng, Cao xương hỗn hợp, Đương quy, Đảng sâm, Phòng phong, Tang ký sinh, Tần giao, Ngưu tất, Trần bì, Xuyên khung, Cam thảo, Độc hoạt, Quế chi, Tế tân) trên động vật thực nghiệm. Kết quả nghiên cứu cho thấy: với liều 1,2 g/kg/ngày và 3,6 g/kg/ngày có tác dụng chống viêm cấp trên

mô hình gây phù chân chuột và mô hình gây viêm màng bụng chuột ở chuột cống trắng chủng Wistar. Với liều 2,4 g/kg/ngày và liều 7,2 g/kg/ngày có tác dụng chống viêm mạn trên mô hình gây viêm mạn ở chuột nhắt trắng chủng *Swiss* thông qua giảm trọng lượng u hạt, giảm xơ hóa và giảm số lượng tế bào viêm ở vùng ngoại vi khối u hạt [30].

Năm 2023, Tô Lê Hồng và cộng sự đã nghiên cứu tác dụng giảm đau và chống viêm của cao lỏng “Cốt thống Tuệ Tĩnh” (thành phần gồm: Hy thiêm, Đương quy, Thổ phục linh, Ngưu tất, Dây gắm, Trần bì và Củ dòm) trên thực nghiệm. Kết quả cho thấy: với liều 12 g/kg/ngày thể hiện tác dụng giảm đau rõ rệt trên cả 3 mô hình; ở liều 24 g/kg/ngày thể hiện tác dụng giảm đau trên mô hình gây quặn đau bằng acid acetic và có xu hướng giảm đau trên mô hình mâm nóng và mô hình sử dụng máy tail-flick trên chuột nhắt chủng *Swiss*. Với liều 6 g/kg/ngày, 12 g/kg/ngày, 24 g/kg/ngày có xu hướng chống viêm cấp và chống viêm mạn [31].

1.3.2. Một số nghiên cứu về giảm đau, chống viêm bằng thuốc YHCT nước ngoài

Năm 2006, Thi Húc Quang và cộng sự nghiên cứu thực nghiệm trên mô hình chuột cống trắng gây viêm khớp cho thấy, Hoàng kỳ quế chi ngũ vật thang có tác dụng cải thiện tình trạng viêm khớp, giảm nồng độ lipid peroxide, ức chế sự hình thành nitric oxide (NO) qua đó cải thiện nồng độ superoxide dismutase (SOD) và hồi phục hoạt tính enzym glutathione peroxidase (GSH Px), có tác dụng chống oxy hóa [32].

Năm 2011, Hàn Lam và cộng sự nghiên cứu thực nghiệm trên chuột cống trắng *Wistar* nhận thấy, Đào hồng tứ vật thang ở mức liều 22g/kg và 44g/kg thể trọng chuột cống trắng có tác dụng kéo dài thời gian đông máu và thời gian hình thành cục máu đông, giảm độ nhót máu toàn phần, qua đó kết luận bài thuốc có tác dụng hoạt huyết hóa ứ, có thể nghiên cứu ứng dụng điều trị các bệnh lý phong thấp [33].

Năm 2016, Yan Chen và cộng sự nghiên cứu thực nghiệm trên mô hình chuột TNF-Tg cho thấy, Độc hoạt kí sinh thang có tác dụng ức chế mức độ nghiêm trọng của tình trạng viêm thông qua thúc đẩy chức năng dẫn lưu bạch huyết của chuột TNF-Tg [34].

1.4. Một số mô hình nghiên cứu về độc tính và tác dụng giảm đau, chống viêm

1.4.1. Một số phương pháp nghiên cứu độc tính cấp trên thực nghiệm

1.4.1.1. Phương pháp Behrens

Nguyên tắc: Mô hình được Behrens đề xuất từ năm 1929 với lập luận “Những con vật đã sống ở một mức liều thử nào đó thì sẽ sống với tất cả những mức liều thấp hơn và những con vật đã chết ở một mức liều sẽ chết ở tất cả các mức liều cao hơn” [35].

1.4.1.2. Phương pháp theo Litchfield - Wilcoxon

Nguyên tắc: Mô hình được Litchfield- Wilcoxon đề xuất năm 1949 sau khi xem xét, cải tiến và cố gắng khắc phục những hạn chế của một số phương pháp trước đó. Kết quả được ghi đồ thị trên giấy log- probit và được tính theo phương pháp toán đồ có hiệu chỉnh, do vậy cho kết quả chính xác hơn. Trước đây, phương pháp thường được áp dụng trong tính giá trị LD₅₀ cho những chất có độc tính cao [35].

1.4.2. Một số phương pháp nghiên cứu tác dụng giảm đau, chống viêm

1.4.2.1. Nghiên cứu tác dụng chống viêm cấp trên mô hình gây phù chân chuột bằng Carrageenin

Nguyên tắc: Gây phù chân chuột bằng carrageenin theo Winter và cộng sự (1962). Carrageenin là polysaccharid cấu tạo từ các polymer của β -(1,3)-D- galactose và β -(1,4)-3,6- hydroD-galactose. Do là hợp chất cao phân tử nên khi vào trong cơ thể, carrageenin trở thành kháng nguyên thông qua cơ chế miễn dịch kháng nguyên - kháng thể. Mức độ viêm tối đa ở trong thời gian 3-5 giờ. Mẫu có tác dụng kháng viêm sẽ làm giảm mức độ phù chân chuột. Carragenin gây viêm cấp theo 2 pha: pha 1 giải phóng histamin, serotonin; pha 2 giải phóng bradykinin, protease, prostaglandin, lysosom [36].

1.4.2.2. Nghiên cứu tác dụng chống viêm cấp trên mô hình gây viêm màng bụng chuột cống trắng

Nguyên tắc: Phương pháp gây viêm cấp màng bụng được thực hiện để nghiên cứu sâu hơn về tác dụng chống viêm. Tác nhân gây viêm được dùng trong mô hình là hỗn hợp carrageenin và formaldehyd. Bản chất của quá trình là sự đáp ứng của

các bạch cầu đa nhân trung tính nhưng do có thêm formaldehyd nên triệu chứng chủ yếu là tăng tiết dịch vào vị trí gây viêm. Thông qua mô hình này đánh giá được thuốc nghiên cứu có tác dụng làm giảm tính thấm thành mạch, giảm sự xâm nhập bạch cầu vào ổ viêm hay không, từ đó góp phần làm giảm các triệu chứng sưng, nóng, đỏ, đau của phản ứng viêm [37].

1.4.2.3. Nghiên cứu tác dụng chống viêm mạn theo mô hình gây u hạt trên chuột nhắt trắng

Nguyên tắc: Amiant là dị vật khó bị loại bỏ khi đưa vào cơ thể. Cây amiant đã tẩm carrageenin vào dưới da gây chuột sẽ kích thích quá trình viêm mạnh hơn khi cấy amiant đơn thuần. Cơ thể sẽ phản ứng bằng cách tập trung nhiều tế bào, tạo ra mô bào lưới, nguyên bào sợi bao quanh vật lạ, tạo nên hình ảnh u hạt của mô hình viêm mạn trên thực nghiệm. Thuốc có tác dụng chống viêm mạn sẽ thể hiện bằng việc ức chế sự tạo thành u hạt, làm giảm khối lượng u hạt, giảm sự xơ hóa [38], [39].

1.4.2.4. Nghiên cứu tác dụng chống viêm thông qua tuyến ức

Tác dụng chống viêm thông qua giảm khối lượng tuyến ức được xem như là một mô hình mô phỏng tác dụng chống viêm theo kiểu corticoid. Corticoid là một hormon của vỏ thượng thận có tác dụng ngăn cản hình thành các tế bào miễn dịch nên có thể gây ly giải lympho bào và làm teo tuyến ức [38].

1.4.2.5. Nghiên cứu tác dụng giảm đau trên mô hình gây đau bởi phiến nóng (Hotplate)

Mô hình gây đau bởi phiến nóng (Hotplate) được dựa theo phương pháp nghiên cứu được mô tả bởi Baker và cộng sự (2002) [40], [41].

Nguyên tắc: Mô hình gây đau bởi phiến nóng (Hotplate) để đánh giá tác dụng giảm đau theo cơ chế trung ương. Cường độ kích thích gây ra cảm giác đau là dùng nhiệt tác động vào da và bộ phận nhận cảm gồm các loại thụ cảm thể nhận kích thích nhiệt. Khi kích thích bằng nhiệt, có sự dẫn truyền từ ngoại vi về tủy sống, từ tủy sống kích thích lên não, chuột có phản xạ liếm chân sau [38].

1.4.2.6. Nghiên cứu tác dụng giảm đau tại tổ chức viêm (Randall - Selitto Test)

Nguyên tắc: Mô hình gây đau tại tổ chức viêm (Randall – Selitto Test) là thí nghiệm gây đau bằng tác nhân hóa học có ý nghĩa trong việc đánh giá đau và giảm đau có tính chất ngoại vi. Trong thí nghiệm này, pha đáp ứng đầu tiên là do sự kích thích trực tiếp lên sợi cảm giác, pha đáp ứng muộn hơn là do sự xuất hiện đáp ứng của phản ứng viêm và giải phóng ra trung gian hóa học gây đau [42].

1.4.2.7. Nghiên cứu tác dụng giảm đau theo mô hình gây đau quặn (Writhing Test) sử dụng acid acetic

Mô hình gây đau quặn (Writhing Test) sử dụng acid acetic dựa theo phương pháp nghiên cứu của Koster và cs (1959) [38].

Nguyên tắc: Mô hình gây đau quặn bằng acid acetic để đánh giá tác dụng giảm đau theo cơ chế ngoại biên, dùng acid acetic kích thích gây viêm và đau tại chỗ. Cơ chế gây đau là do hóa chất kích thích các đại thực bào và dưỡng bào có mặt ở phúc mạc giải phóng các chất gây đau: TNF- α , IL-1 β , IL-8 [42], [43].

1.5. Tổng quan bài thuốc nghiên cứu “Bại độc tán gia vị”

1.5.1. Xuất xứ bài thuốc “Bại độc tán gia vị”

Bài thuốc “Bại độc tán gia vị” dựa trên bài thuốc cổ phương “Bại độc tán” xuất xứ từ Tiểu nhi dược chứng thực quyết, với công dụng khu phong trừ thấp, ích khí giải biểu [44]. Ban đầu, Bại độc tán được sử dụng trong nhi khoa bởi các y gia cho rằng, trẻ em tạng phủ còn non nớt, cơ thể phát triển chưa hoàn thiện, hình khí chưa đầy đủ, chính khí chống đỡ ngoại tà còn yếu, dễ bị ngoại tà xâm nhập. Về sau, Bại độc tán được vận dụng để điều trị cho người già, sản phụ hoặc người sau bệnh nặng chưa hồi phục nguyên khí, cơ thể vốn hư nhược mà cảm phải phong hàn thấp tà, với biểu hiện biểu hàn thực chứng. Vì vậy, đặc điểm chính của bài thuốc này là phù chính khí để trừ tà khí ra ngoài.

Bại độc tán có tác dụng khu phong, trừ thấp, ích khí giải biểu; bệnh thuộc biểu gồm có bệnh ở cân cơ, xương khớp, kinh lạc mà YHCT gọi là chứng tý. Trong quá trình phát sinh, phát triển của bệnh, do hàn nhiệt chuyển hóa lẫn nhau, có thể từ hàn chứng (do phong hàn thấp xâm nhập) chuyển sang nhiệt chứng (do ngoại tà uất lâu

ngày hóa hỏa), vì vậy, việc gia thêm Dây đau xương, Cốt khí củ là 2 vị dược liệu tính mát nhằm mục đích khu phong, trừ thấp, thanh nhiệt. Việc gia vị này, cũng làm bài thuốc cân đối về tính nóng lạnh theo nguyên tắc kê đơn: đơn thuốc có âm có dương, có tử có mẫu, có huynh có đệ.

Trong thực tế lâm sàng, việc sử dụng Khương hoạt và Độc hoạt trong điều trị các bệnh lý cơ xương khớp có kết quả khá tốt. Tuy nhiên, sự mãnh liệt của 2 vị dược liệu này có thể làm tổn thương đến tỳ vị, trong khi chứng tý là một bệnh lý dai dẳng, cần phải điều trị dài ngày. Thực trạng này yêu cầu nhóm nghiên cứu phải đưa ra phương pháp giải quyết. Dựa trên những nghiên cứu của Đỗ Tất Lợi về Lá khô và Ô tặc cốt; nhóm nghiên cứu đã gia 2 vị dược liệu này vào trong bài thuốc Bại độc tán để giải quyết thực trạng trên [47].

Như vậy, qua những lí luận nêu trên và thực tiễn lâm sàng, việc gia thêm 4 vị dược liệu: Dây đau xương, Cốt khí củ, Lá khô, Ô tặc cốt vào bài thuốc Bại độc tán nhằm tăng cường tác dụng khu phong trừ thấp, thanh nhiệt và hạn chế những tác dụng không mong muốn của bài thuốc. Phù hợp điều trị cho những bệnh nhân mắc chứng tý lâu ngày, chính khí hao tổn cảm phải ngoại tà.

Thành phần bài thuốc:

1	Khương hoạt	12g	8	Cát cánh	08g
2	Độc hoạt	12g	9	Chi xác	08g
3	Xuyên khung	08g	10	Cam thảo	06g
4	Đẳng sâm	12g	11	Dây đau xương	12g
5	Bạch linh	12g	12	Cốt khí củ	12g
6	Tiền hồ	12g	13	Lá khô	12g
7	Sài hồ	12g	14	Ô tặc cốt	12g

Công dụng: Khu phong trừ thấp, ích khí giải biểu

Phân tích bài thuốc: Khương hoạt, Độc hoạt giải biểu, khu phong tán hàn, trừ thấp. Dây đau xương, Cốt khí củ trừ phong thấp. Xuyên khung hành khí trong huyết giúp Khương hoạt, Độc hoạt chỉ thông. Đẳng sâm ích khí, kiện tỳ. Bạch linh thẩm thấp, hóa đàm. Tiền hồ, Cát cánh, Chi xác chữa tức ngực, chỉ khái, hóa đàm. Sài hồ

giải biểu. Lá khô, Ô tặc cốt chế toan, chỉ thống, làm giảm tính mãnh liệt của Độc hoạt, Khương hoạt đến tỳ vị. Cam thảo điều hòa các vị thuốc.

Ứng dụng: Chữa sưng đau các khớp do viêm khớp dạng thấp. Chữa chứng khí hư bị ngoại cảm phong hàn: sợ lạnh, phát sốt không ra mồ hôi, đầu gáy cứng đau, chân tay mình nhức mỏi, ngạt mũi tiếng nặng, ho có đờm.

1.5.2. Mô tả tác dụng của các vị trong thành phần bài thuốc

(Danh mục các vị dược liệu có trong bài thuốc “Bại độc tán gia vị” được thể hiện trong phụ lục kèm theo) [45], [46], [47].

CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Bài thuốc nghiên cứu

Bảng 2.1. Thành phần bài thuốc Bại độc tán gia vị

TT	Tên thuốc	Tên khoa học	Hàm lượng	Tiêu chuẩn dược liệu
1	Khương hoạt	<i>Rhizoma et Radix Notopterygii</i>	12 g	Dược điển Việt Nam V
2	Độc hoạt	<i>Radix Angelica pubescentis</i>	12 g	Dược điển Việt Nam V
3	Xuyên khung	<i>Rhizoma Ligustici wallichii</i>	08 g	Dược điển Việt Nam V
4	Đẳng sâm	<i>Radix Codonopsis</i>	12 g	Dược điển Việt Nam V
5	Bạch linh	<i>Poria</i>	12 g	Dược điển Việt Nam V
6	Tiền hồ	<i>Radix Peucedani</i>	12 g	Dược điển Việt Nam V
7	Sài hồ	<i>Radix Bupleuri chinensis</i>	12 g	Dược điển Việt Nam V
8	Cát cánh	<i>Radix Platycodi grandiflori</i>	08 g	Dược điển Việt Nam V
9	Chỉ xác	<i>Fructus Aurantii</i>	08 g	Dược điển Việt Nam V
10	Cam thảo	<i>Radix et Rhizoma Glycyrrhizea</i>	06 g	Dược điển Việt Nam V
11	Dây đau xương	<i>Caulis Tinospora sinensis Merr.</i>	12 g	Dược điển Việt Nam V
12	Cốt khí củ	<i>Rhizoma Reynoutriae japonicae</i>	12 g	Dược điển Việt Nam V
13	Lá khô	<i>Folium Ardisiae</i>	12 g	Dược điển Việt Nam V
14	Ô tặc cốt	<i>Os Sepiae</i>	12 g	Dược điển Việt Nam V

Các nguyên liệu trong bài thuốc được dùng dưới dạng nguyên liệu khô và đạt tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam V.

Nguồn cung cấp dược liệu: Khoa Dược, Bệnh viện Tuệ Tĩnh.

Dạng bào chế: Các vị thuốc được bào chế dưới dạng thuốc sắc theo phương pháp YHCT bằng máy sắc thuốc bán tự động, 1 thang đóng thành 2 túi, mỗi túi 150 ml theo đúng quy chuẩn tại khoa Dược – Bệnh viện Tuệ Tĩnh.

Trong nghiên cứu trên thực nghiệm, thuốc nghiên cứu sẽ được cô đặc hơn, sau đó tùy từng thí nghiệm sẽ pha loãng với nước thành các nồng độ khác nhau để cho động vật uống.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

- Chuột nhắt trắng trưởng thành chủng *Swiss*, cả hai giống, khoẻ mạnh, trọng lượng 25 – 30 g.
- Chuột cống trắng trưởng thành chủng *Wistar*, cả hai giống, khoẻ mạnh, trọng lượng 250 ± 30 g.
- Chuột cống đực non chủng *Wistar*, trọng lượng 100 ± 20 g.

Chuột được nuôi trong phòng thí nghiệm của Bộ môn Dược lý - Trường Đại học Y Hà Nội 5-10 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu bằng thức ăn chuẩn dành riêng cho chuột (do Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương cung cấp), uống nước tự do.

2.3. Phương tiện nghiên cứu

- Acetic acid AR chai 500 ml (Xilong, Trung Quốc)
- Phối hợp tramadol hydrochloride 37,5 mg và paracetamol 325 mg (gọi tắt là PATRA), dạng viên nén, biệt dược Paratramadol (Polpharma, Poland)
- Prednisolone 5 mg, Hanoi Pharma JSC.
- Diclofenac 50 mg, biệt dược Voltaren, Novartis, Thổ Nhĩ Kỳ
- Povidone iodine 10%, biệt dược Asi-Iodine, Công ty CP Dịch vụ và Thiết bị y tế An Sinh
- Chloral hydrate dạng bột, AR, > 99,0%, Shanghai Aladdin Biochemical Technology Co., Ltd
- Carageenan sodium salt, BDH Chemicals Ltd Poole England
- Dịch truyền tĩnh mạch Natri Clorid 0,9% B. Braun, Việt Nam
- Máy móc, dụng cụ và trang thiết bị phục vụ nghiên cứu

2.4. Địa điểm, thời gian nghiên cứu

- Địa điểm: Bộ môn Dược lý và Trung tâm Dược lý lâm sàng – Trường Đại học Y Hà Nội.
- Thời gian: Từ tháng 05/2024 đến tháng 11/2024.

2.5. Phương pháp nghiên cứu

2.5.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu thực nghiệm, so sánh trước và sau thực nghiệm, có nhóm đối chứng.

Theo kinh nghiệm sử dụng trên một số người bệnh, liều 1 thang (150g dược liệu)/ngày cho thấy có hiệu quả điều trị tốt. Như vậy, liều dùng trung bình trên người là 3,0g dược liệu/kg thể trọng/ngày, tính trung bình cho người có trọng lượng 50 kg. Ngoại suy từ liều dùng trên người sang động vật thực nghiệm, liều dùng trên chuột nhắt trắng là 36,0 g dược liệu/kg thể trọng chuột/ngày (gấp 12 lần liều dùng trên người), trên chuột cống trắng là 21,0 g/kg/ngày (gấp 7 lần liều dùng trên người); trên chuột cống non là 24,0 g/kg/ngày (gấp 8 lần liều dùng trên người) [48].

2.5.2. Nghiên cứu độc tính cấp

Nghiên cứu độc tính cấp của bài thuốc Bại độc tán gia vị theo đường uống trên chuột nhắt trắng được tiến hành theo hướng dẫn của Tổ chức Y tế Thế giới về thuốc có nguồn gốc từ dược liệu [49], [50], Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu của Cục Khoa học Công nghệ và Đào tạo, Bộ Y tế [51], và tính giá trị LD₅₀ theo phương pháp Litchfield - Wilcoxon [35].

Chuột nhắt trắng khỏe mạnh cả hai giống có cân nặng từ 25 – 30 g được chia thành từng lô, mỗi lô 10 con. Cho từng lô chuột uống thuốc thử với các mức liều khác nhau từ liều cao nhất không gây chết tới liều thấp nhất gây chết 100% chuột. Chuột được nhịn ăn 12 giờ trước khi uống thuốc, uống nước tự do. Theo dõi số chuột chết trong vòng 72 giờ đầu và tình trạng chung của chuột trong 7 ngày sau khi uống thuốc (ăn uống, hoạt động thần kinh, đi lại, bài tiết, ...). Nếu chuột chết, mổ chuột để đánh giá tổn thương đại thể của các cơ quan.

Xác định LD₅₀ theo tỷ lệ chuột chết trong vòng 72 giờ.

2.5.3. Nghiên cứu tác dụng chống viêm, giảm đau

2.5.3.1. Nghiên cứu tác dụng chống viêm

❖ Nghiên cứu tác dụng chống viêm cấp.

- *Nghiên cứu tác dụng chống viêm cấp trên mô hình gây phù chân chuột bằng carrageenin.*

Tác dụng chống viêm cấp được đánh giá trên mô hình gây phù chân chuột bằng carrageenin, theo phương pháp của Winter và cộng sự (1968) [36], [52].

Chuột cống trắng được chia ngẫu nhiên thành 4 lô.

- Lô 1 (n = 6) Chứng sinh học: uống nước cất
- Lô 2 (n = 12) Chứng dương: uống diclofenac liều 10 mg/kg/ngày [53]
- Lô 3 (n = 12) Bại độc tán gia vị liều cao: uống Bại độc tán gia vị liều 42 g/kg/ngày (gấp 2 lần liều dự kiến dùng trên lâm sàng)
- Lô 4 (n = 12) Bại độc tán gia vị liều thấp: uống Bại độc tán gia vị liều 21 g/kg/ngày (liều dự kiến dùng trên lâm sàng, tính theo hệ số ngoại suy 7)

Chuột được uống thuốc 5 ngày liên tục trước khi gây viêm. Ngày thứ 5, sau khi uống thuốc thử 1 giờ, gây viêm bằng cách tiêm carrageenan 1% (pha trong nước muối sinh lý) với thể tích 0,05 mL/chuột vào gan bàn chân sau, bên phải của chuột.

Đo thể tích chân chuột (đến khớp cổ chân) bằng máy đo viêm Plethysmometer (Ugo Basile model 7250, Italy) vào các thời điểm: trước khi gây viêm (V₀); sau khi gây viêm 2 giờ (V₂), 4 giờ (V₄), 6 giờ (V₆) và 24 giờ (V₂₄).

Kết quả được tính theo công thức của Fontaine.

Độ tăng thể tích chân của từng chuột được tính theo công thức:

$$\Delta V\% = \frac{\bar{V}_t - \bar{V}_0}{\bar{V}_0} \times 100$$

Trong đó: V₀ là thể tích chân chuột trước khi gây viêm

V_t là thể tích chân chuột sau khi gây viêm

Tác dụng chống viêm được đánh giá bằng khả năng ức chế phản ứng phù (I%):

$$I\% = \frac{\bar{V}_c - \bar{V}_t}{\bar{V}_c} \times 100$$

Trong đó: \bar{V}_c là trung bình độ tăng thể tích chân chuột ở lô mô hình

\bar{V}_t là trung bình độ tăng thể tích chân chuột ở lô uống thuốc

- Nghiên cứu tác dụng chống viêm cấp trên mô hình gây viêm màng bụng chuột công trắng.

Nghiên cứu được tiến hành dựa trên phương pháp của Griswold và cộng sự (1987) [54].

Chuột công trắng được chia ngẫu nhiên thành 4 lô.

- Lô 1 (n = 6) Chứng sinh học: uống nước cất
- Lô 2 (n = 12) Chứng dương: uống diclofenac liều 10 mg/kg/ngày [53]
- Lô 3 (n = 12) Bại độc tán gia vị liều cao: uống Bại độc tán gia vị liều 42 g/kg/ngày (gấp 2 lần liều dự kiến dùng trên lâm sàng)
- Lô 4 (n = 12) Bại độc tán gia vị liều thấp: uống Bại độc tán gia vị liều 21 g/kg/ngày (liều dự kiến dùng trên lâm sàng, tính theo hệ số ngoại suy 7)

Chuột được uống nước cất hoặc thuốc thử mỗi ngày vào buổi sáng, trong 5 ngày liên tục. Vào ngày thứ 5 của nghiên cứu, sau khi uống thuốc thử 1 giờ, gây viêm màng bụng chuột bằng dung dịch carrageenan 0,05 g + formaldehyd 1,4 mL, pha vừa đủ trong 100 mL nước muối sinh lý, với thể tích tiêm 1 mL/100g vào ổ bụng mỗi chuột. Sau gây viêm 24 giờ, mở ổ bụng chuột hút dịch rỉ viêm, đo thể tích, đếm số lượng bạch cầu/mL dịch rỉ viêm và định lượng protein trong dịch rỉ viêm [37], [55].

❖ Nghiên cứu tác dụng chống viêm mạn.

- Nghiên cứu tác dụng chống viêm mạn theo mô hình gây u hạt trên chuột nhắt trắng

Nghiên cứu được tiến hành dựa trên phương pháp của Meier và cộng sự (1950) [56], được cải tiến bởi Ducrot, Julou và cộng sự (1963) [57].

Chuột nhắt trắng được chia ngẫu nhiên thành 4 lô, mỗi lô 15 con.

- Lô 1 (Chứng sinh học): uống nước cất
- Lô 2 (Chứng dương): uống prednisolon liều 5 mg/kg/ngày

- Lô 3 (Bại độc tán gia vị liều cao): uống Bại độc tán gia vị liều 72 g/kg (gấp 2 lần liều dự kiến dùng trên lâm sàng)
- Lô 4 (Bại độc tán gia vị liều thấp): uống Bại độc tán gia vị liều 36 g/kg (liều dự kiến dùng trên lâm sàng, tính theo hệ số ngoại suy 12)

Phương pháp gây u hạt tạo ra tình trạng viêm mạn: Cây hạt amiant trọng lượng 6 mg đã tiệt trùng (sấy 120°C trong 1 giờ) và được tẩm carrageenan 1% vào dưới da gáy chuột. Chuột đã được gây mê bằng tiêm màng bụng chloral hydrat liều 250 mg/kg ngay trước khi thực hiện quy trình cấy.

Sau khi cấy hạt amiant, chuột ở các lô được uống nước cất hoặc thuốc thử liên tục trong 7 ngày. Ngày thứ 8 sau khi cấy, giết chuột và mổ bóc tách lấy khối u hạt. Trọng lượng ướt (ngay sau khi bóc tách) và trọng lượng khô (sấy ở 60°C trong 18 giờ) của khối u hạt được xác định. Trọng lượng khô của khối u hạt được coi là thước đo sự hình thành u hạt. Phần trăm ức chế (PI) của sự phát triển khối u hạt được tính theo công thức sau [58]:

$$PI = \frac{P_c - P_t}{P_c} \times 100$$

Trong đó: P_c là trọng lượng khô khối u hạt lô đối chứng

P_t là trọng lượng khô khối u hạt lô thuốc thử

- ***Nghiên cứu tác dụng chống viêm thông qua tuyến ức*** [42].

Chuột cống đực còn non, trọng lượng trung bình 100 ± 20 gam, được chia ngẫu nhiên làm 4 lô, mỗi lô 10 con.

- Lô 1 (Chứng sinh học): uống nước cất.
- Lô 2 (Chứng dương): uống prednisolon liều 6 mg/kg/ngày.
- Lô 3 (Bại độc tán gia vị liều cao): uống “Bại độc tán gia vị” liều 48,0 g/kg/ngày (gấp 2 lần liều dự kiến dùng trên lâm sàng).
- Lô 4 (Bại độc tán gia vị liều thấp): uống “Bại độc tán gia vị” liều 24,0 g/kg/ngày (liều tương đương liều dự kiến dùng trên lâm sàng).

Chuột được uống thuốc thử trong 3 ngày (vào 8h30 sáng). Sau khi uống thuốc thử lần cuối 6 giờ, giết chuột, bóc tách tuyến ức đem cân ngay. So sánh trọng lượng tương đối tuyến ức (trọng lượng tính theo 100 g thể trọng chuột) giữa các lô.

2.3.2.2. Nghiên cứu tác dụng giảm đau

❖ Nghiên cứu tác dụng giảm đau trung ương.

- *Nghiên cứu tác dụng giảm đau trên mô hình gây đau bởi mâm nóng (Hotplate).*

Dựa theo phương pháp nghiên cứu được mô tả bởi Baker và cộng sự (2002) [40], [41], [59].

Chuột nhắt trắng chia ngẫu nhiên làm 5 lô, mỗi lô 10 con.

Lô nghiên cứu		Điều trị
1	Chứng sinh học	Uống nước lọc 0,2 ml/10g
2	Paracetamol và tramadol	Uống phối hợp paracetamol + tramadol với liều paracetamol 216,7 mg/kg và tramadol 25 mg/kg
3	Diclofenac	Uống diclofenac liều 20 mg/kg
4	Bại độc tán gia vị liều cao	Uống Bại độc tán gia vị liều 72 g/kg
5	Bại độc tán gia vị liều thấp	Uống Bại độc tán gia vị liều 36 g/kg

Chuột các lô được uống nước hoặc thuốc thử mỗi ngày vào buổi sáng trong 5 ngày liên tục.

Đo thời gian phản ứng với nhiệt độ của chuột trước khi uống thuốc và sau khi uống thuốc lần cuối 1 giờ. Đặt chuột lên mâm nóng (hot plate) luôn duy trì ở nhiệt độ 56°C bằng hệ thống ổn nhiệt, tính thời gian từ lúc đặt chuột lên mâm nóng đến khi chuột liếm chân sau. Loại bỏ những chuột phản ứng quá nhanh (trước 8 giây) hoặc quá chậm (sau 30 giây). So sánh thời gian phản ứng với kích thích nhiệt trước và sau khi uống thuốc thử.

❖ Nghiên cứu tác dụng giảm ngoại biên.

- *Nghiên cứu tác dụng giảm đau tại tổ chức viêm (Randall - Selitto Test).*

Dựa theo phương pháp nghiên cứu của Randall và Selitto có sửa đổi bởi Winter và cs (1962), được trình bày trong tài liệu “Drug discovery and evaluation Pharmacological assays” của nhà xuất bản Springer [60].

Chuột cống trắng được chia làm 4 lô, mỗi lô 10 con.

- Lô 1 (Chứng sinh học): uống nước cất liều 10 ml/kg/ngày

- Lô 2 (Chứng dương): uống diclofenac 10 mg/kg/ngày [53]
- Lô 3 (Bại độc tán gia vị liều cao): uống Bại độc tán gia vị liều 42 g/kg (gấp 2 lần liều dự kiến dùng trên lâm sàng)
- Lô 4 (Bại độc tán gia vị liều thấp): uống Bại độc tán gia vị liều 21 g/kg (liều dự kiến dùng trên lâm sàng)

Chuột các lô được uống nước hoặc thuốc thử mỗi ngày vào buổi sáng trong 5 ngày liên tục.

Gây viêm bàn chân chuột bằng cách tiêm 0,05 mL carrageenan 1% pha trong nước muối sinh lý vào gan bàn chân sau bên phải. Phản ứng đau với kích thích cơ học được xác định bằng máy đo phản ứng đau Analgesy-Meter (Ugo Basile model 37215, Italy). Ngưỡng cảm nhận đau được đo vào các thời điểm trước uống thuốc; 30, 60, 90, 120 và 180 phút sau khi uống thuốc lần cuối ở bàn chân sau bên phải (bàn chân bị viêm) và bàn chân sau bên trái (bàn chân không bị viêm). Kiểm tra áp lực bàn chân của Randall-Selitto có thể phân biệt hoạt động trung tâm và ngoại biên bằng cách so sánh cơn đau do chèn ép ở bàn chân bị viêm và bàn chân không bị viêm. Cơn đau gây ra do đè lên bàn chân bị viêm là do sự giải phóng chất trung gian gây đau ở ngoại vi, nhưng cơn đau do đè lên bàn chân sau không bị viêm là do trung tâm và được cho là do sự kích thích trực tiếp của các sợi hướng tâm thụ thể đau.

- Nghiên cứu tác dụng giảm đau theo mô hình gây đau quặn (Writhing Test) sử dụng acid acetic.

Theo phương pháp nghiên cứu của Koster và cs (1959) [38].

Chuột nhắt trắng chia ngẫu nhiên làm 5 lô, mỗi lô 10 con.

Lô nghiên cứu		Điều trị
1	Chứng sinh học	Uống nước lọc 0,2 ml/10g
2	Paracetamol và tramadol	Uống phối hợp paracetamol + tramadol với liều paracetamol 216,7 mg/kg và tramadol 25 mg/kg
3	Diclofenac	Uống diclofenac liều 20 mg/kg
4	Bại độc tán gia vị liều cao	Uống Bại độc tán gia vị liều 72 g/kg
5	Bại độc tán gia vị liều thấp	Uống Bại độc tán gia vị liều 36 g/kg

Chuột được uống thuốc thử hoặc nước cất 5 ngày liên tục. Ngày thứ 5, sau khi dùng thuốc 60 phút, tiến hành gây đau quặn bằng cách tiêm phúc mạc dung dịch acid acetic 1% liều 0,1 ml/10g thể trọng. Sau khi tiêm acid acetic vào ổ bụng, ở tất cả các chuột đều có những cơn đau quặn với biểu hiện thóp bụng lại, áp bụng xuống sàn, duỗi dài thân và chân sau. Thời gian xuất hiện đau (tính từ lúc tiêm acid acetic đến khi có cơn đau quặn đầu tiên) và đếm số cơn đau quặn trong từng khoảng thời gian 5 phút cho đến kết thúc 30 phút sau tiêm acid acetic được ghi lại đối với từng chuột trong mỗi lô. So sánh kết quả giữa các lô nghiên cứu, tính % ức chế đau quặn theo công thức:

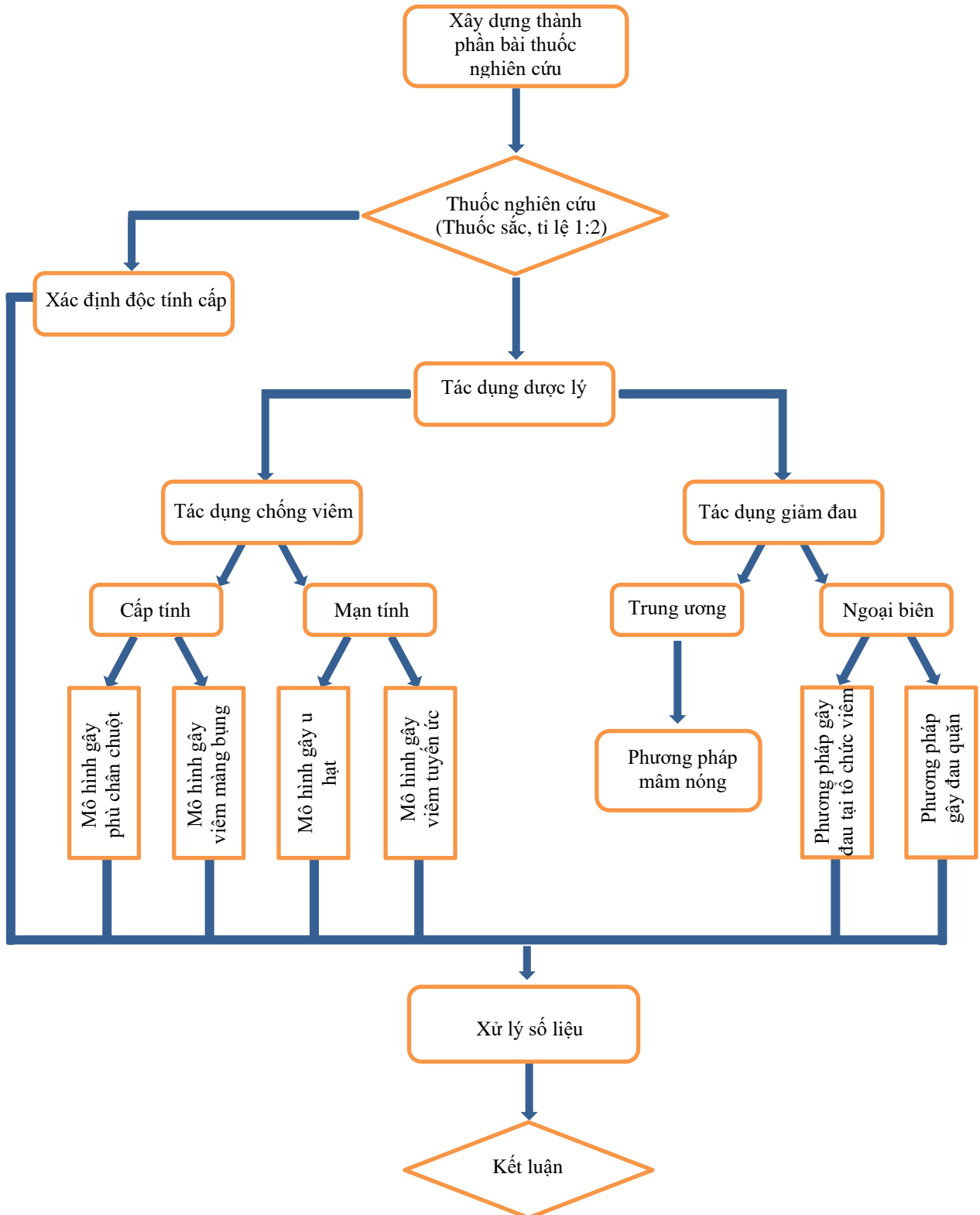
$$A\% = \frac{D_c - D_t}{D_c} \times 100$$

Trong đó: A% là tỷ lệ giảm số cơn đau quặn của lô thử thuốc; D_c là số cơn đau quặn của lô chứng sinh lý; D_t là số cơn đau quặn của lô thử thuốc.

2.4. Kỹ thuật phân tích số liệu

Số liệu được thu thập và xử lý bằng phần mềm Microsoft Excel 2010 và SPSS 22.0. Để so sánh trong nhóm, paired t-test đã được sử dụng. Để xác định sự khác biệt đáng kể giữa hai nhóm, Student's t-test đã được áp dụng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu

CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp

Chuột nhắt trắng được uống Bại độc tán gia vị từ liều thấp nhất đến liều cao nhất. Lô chuột đã uống đến liều 0,25 ml/10 g, 4 lần trong 24 giờ dung dịch đậm đặc, theo dõi thấy các liều Bại độc tán gia vị không có biểu hiện gì, không xuất hiện triệu chứng bất thường nào trong 72 giờ sau uống Bại độc tán gia vị.

Kết quả được trình bày ở bảng 3.1.

Bảng 3.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của bài thuốc “Bại độc tán gia vị”

Lô chuột	n	Liều (ml dung dịch đậm đặc/kg)	Tỷ lệ chết (%)	Dấu hiệu bất thường khác
Lô 1	10	50	0	Không
Lô 2	10	75	0	Không
Lô 3	10	100	0	Không

Nhận xét: Kết quả bảng 3.1 cho thấy: các lô chuột uống Bại độc tán gia vị liều từ 50 ml/kg đến liều tối đa 100 ml/kg không có biểu hiện độc tính cấp.

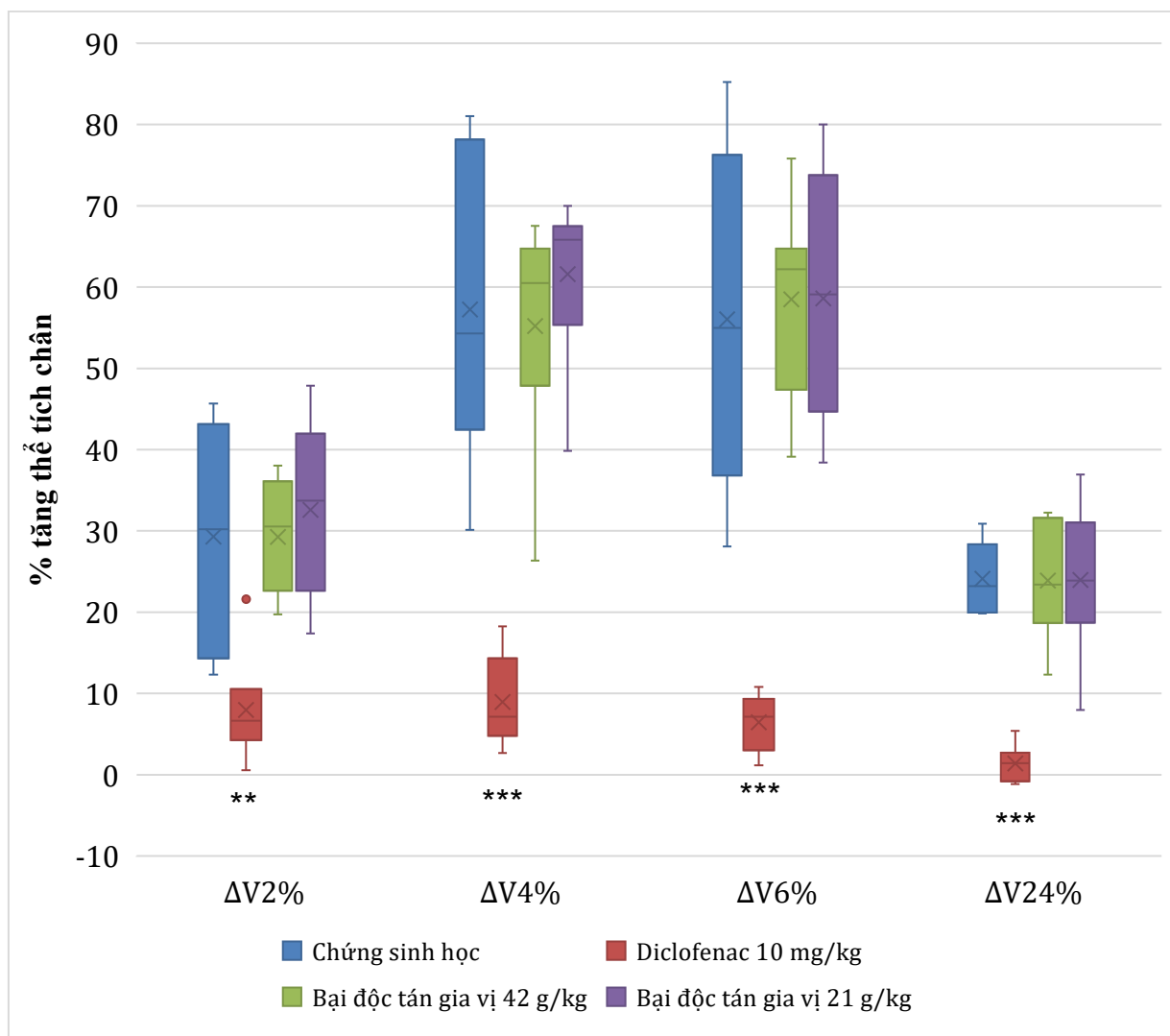
Từ bảng 3.1 tính được liều dung nạp tối đa (Luôn nhỏ hơn liều chết 50%) của Bại độc tán gia vị là: 100 ml dung dịch đậm đặc/kg, tương ứng 2 thang/kg.

3.2. Kết quả nghiên cứu tác dụng chống viêm, giảm đau

3.2.1. Kết quả nghiên cứu tác dụng chống viêm

3.2.1.1. Kết quả nghiên cứu tác dụng chống viêm cấp

- ❖ **Kết quả nghiên cứu tác dụng chống viêm trên mô hình gây phù chân chuột bằng carrageenin.**



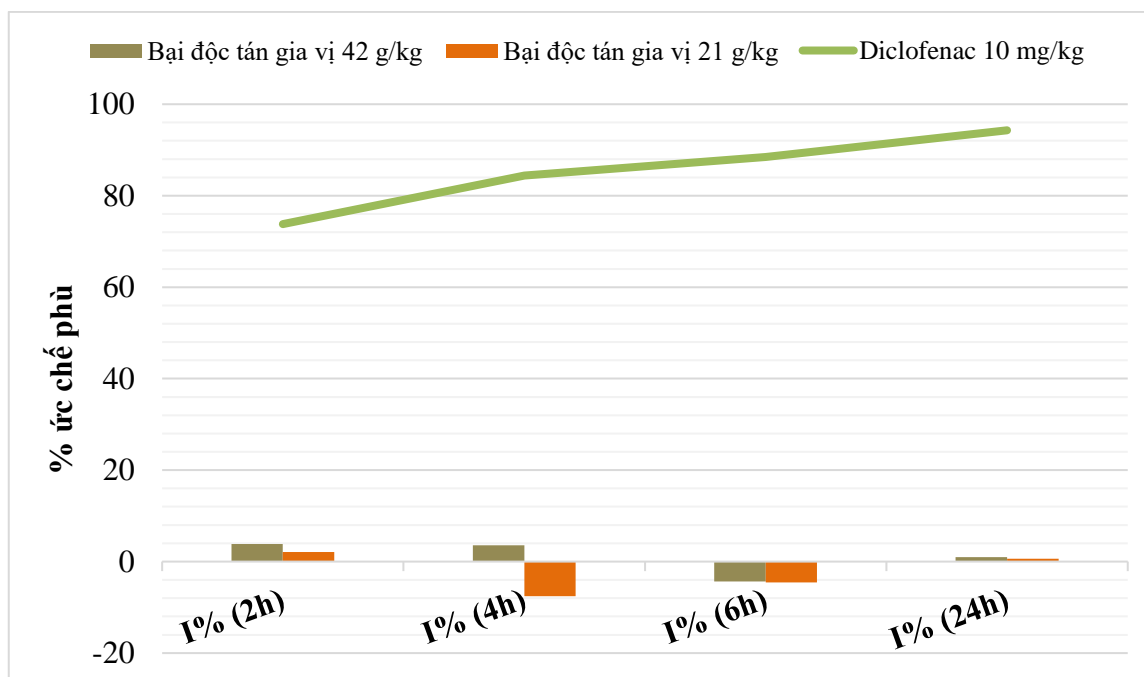
Kết quả được biểu thị dưới dạng trung vị và khoảng tứ phân vị

ΔV : Độ tăng thể tích chân của từng chuột từng thời điểm 2 giờ, 4 giờ, 6 giờ, 24 giờ (%)

** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ so với lô chứng sinh học (Mann-Whitney test)

Biểu đồ 3.1. Độ tăng thể tích chân chuột ở các lô nghiên cứu

Nhận xét: Biểu đồ 3.1 mô tả độ tăng thể tích chân ở các lô tại từng thời điểm đánh giá. Hình ảnh cho thấy mức độ giảm phù rõ rệt của diclofenac 10 mg/kg ở tất cả các thời điểm đánh giá. Độ tăng thể tích chân chuột ở các lô uống Baidocentan gia vị có xu hướng giảm so với lô chứng sinh học, tuy nhiên sự khác biệt là chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).



Biểu đồ 3. 2. Khả năng ức chế phù chân của Bại độc tán gia vị

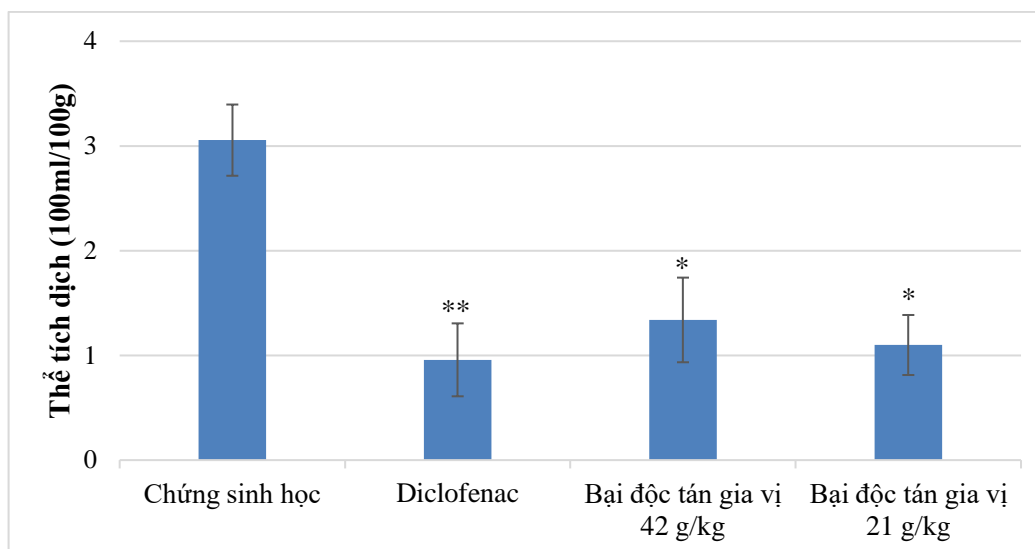
Nhận xét: Biểu đồ 3.2 biểu diễn khả năng ức chế phù (I%) của diclofenac 10 mg/kg và Bại độc tán gia vị ở các mức liều nghiên cứu. Số liệu cho thấy khả năng ức chế phù mạnh mẽ của diclofenac tại tất cả thời điểm đánh giá. Bại độc tán gia vị chưa thể hiện rõ khả năng ức chế phù trên mô hình nghiên cứu này.

❖ **Kết quả nghiên cứu tác dụng chống viêm cấp trên mô hình gây viêm màng bụng chuột cống trắng.**

Bảng 3.2. Tỷ lệ chuột có dịch rỉ viêm trong ổ bụng

Lô nghiên cứu	Có dịch rỉ viêm	Không có dịch rỉ viêm
Chứng sinh học	6/6	0/6
Diclofenac 10 mg/kg	5/7	2/7
Bại độc tán gia vị 42 g/kg	8/12	4/12
Bại độc tán gia vị 21 g/kg	8/10	2/10

Nhận xét: Số liệu Bảng 3.2 cho thấy, sau khi tiêm màng bụng hỗn hợp carrageenan và formaldehyd, 100% chuột ở lô đối chứng không được điều trị gì có dịch rỉ viêm trong ổ bụng. Tỷ lệ chuột có dịch rỉ viêm có xu hướng giảm ở các lô chuột được uống diclofenac hoặc Bại độc tán gia vị, tuy nhiên sự khác biệt là chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

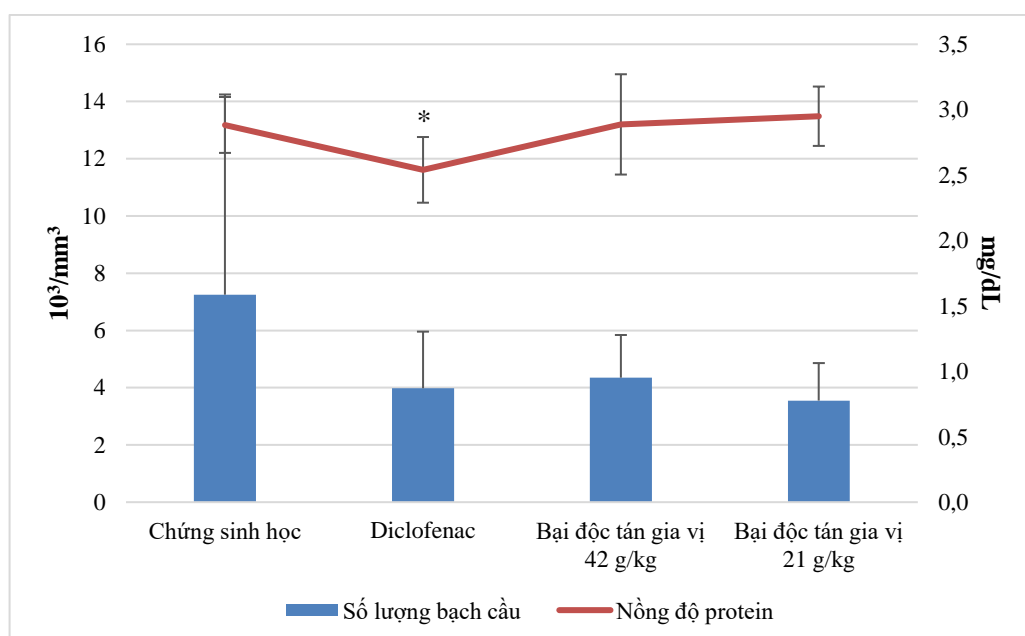


Kết quả được biểu thị dưới dạng giá trị trung bình \pm SE

** $p < 0,01$; * $p < 0,05$ so với lô đối chứng (Mann-Whitney test)

Biểu đồ 3.3. Thể tích dịch rỉ viêm

Nhận xét: Quan sát Biểu đồ 3.3 nhận thấy, các lô uống diclofenac 10 mg/kg và Bại độc tán gia vị đều thể hiện xu hướng giảm thể tích dịch rỉ viêm so với lô chứng sinh học, sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê. Không có sự khác biệt khi so sánh thể tích dịch rỉ viêm giữa 2 lô uống Bại độc tán gia vị và giữa các lô uống Bại độc tán gia vị và diclofenac.



Kết quả được biểu thị dưới dạng giá trị trung bình \pm SD

* $p < 0,05$ so với lô đối chứng (Student's t-test)

Biểu đồ 3.4. Số lượng bạch cầu và hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm

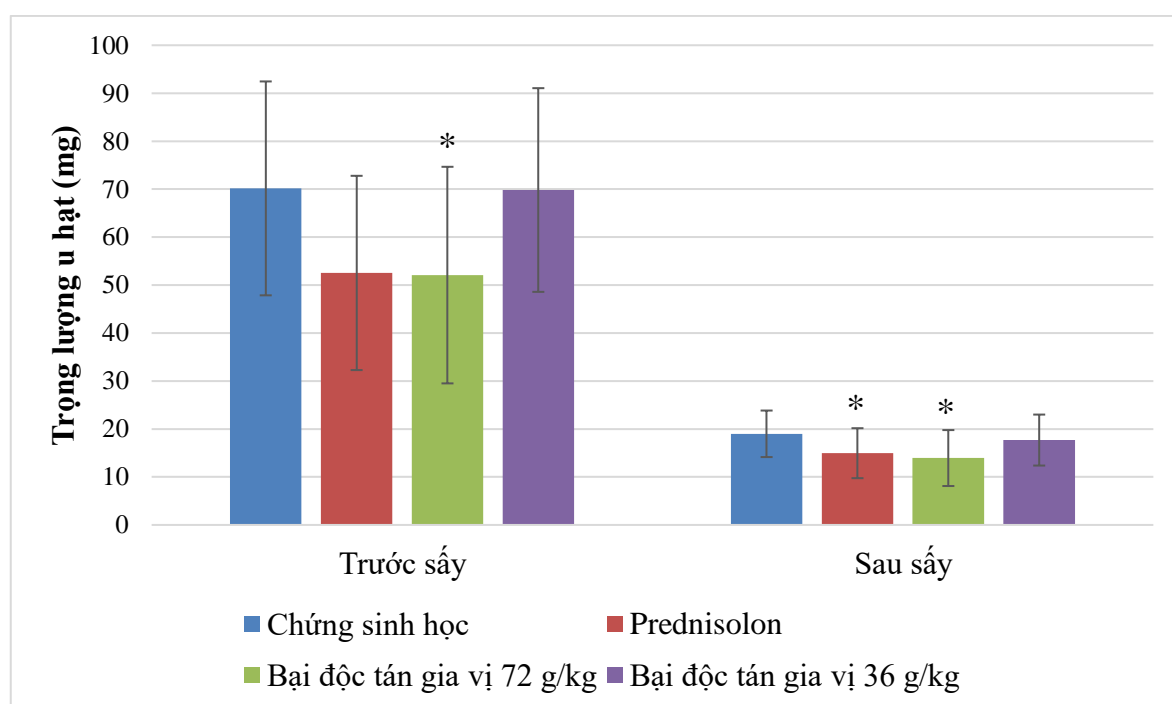
Nhận xét: Biểu đồ 3.4 biểu diễn sự thay đổi số lượng bạch cầu và hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm. Số liệu cho thấy:

- Số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm đều có xu hướng giảm ở các lô uống diclofenac hoặc Bại độc tán gia vị so với lô chứng sinh học, tuy nhiên sự khác biệt là chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- Nồng độ protein trong dịch rỉ viêm của chuột uống diclofenac có giá trị thấp hơn so với lô chứng sinh học, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Không có sự khác biệt về nồng độ protein trong dịch rỉ viêm khi so sánh giữa các lô uống Bại độc tán gia vị và lô chứng sinh học ($p > 0,05$).

3.2.1.2. Kết quả nghiên cứu tác dụng chống viêm mạn.

❖ Kết quả chống viêm thông qua khối lượng u hạt.



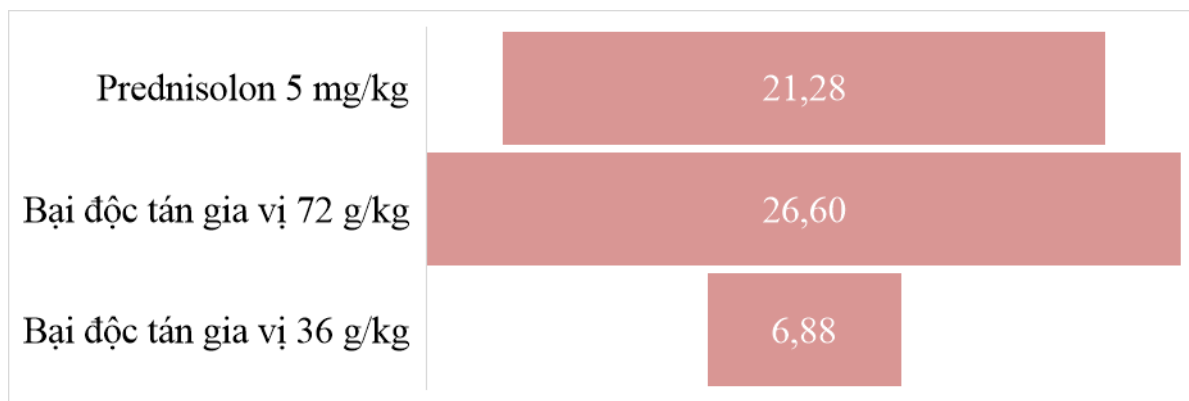
Kết quả được biểu thị dưới dạng giá trị trung bình \pm SD

* $p < 0,05$ so với lô chứng sinh học (Student's t-test)

Biểu đồ 3.5. Ảnh hưởng của Bại độc tán gia vị đến trọng lượng khối u hạt

Nhận xét: Biểu đồ 3.5 biểu diễn ảnh hưởng của Bại độc tán gia vị đến trọng lượng của khối u hạt trước và sau khi sấy. Số liệu cho thấy tác dụng chống viêm mạn rõ rệt của prednisolon liều 5 mg/kg và Bại độc tán gia vị liều 72 g/kg/ngày thông qua khả

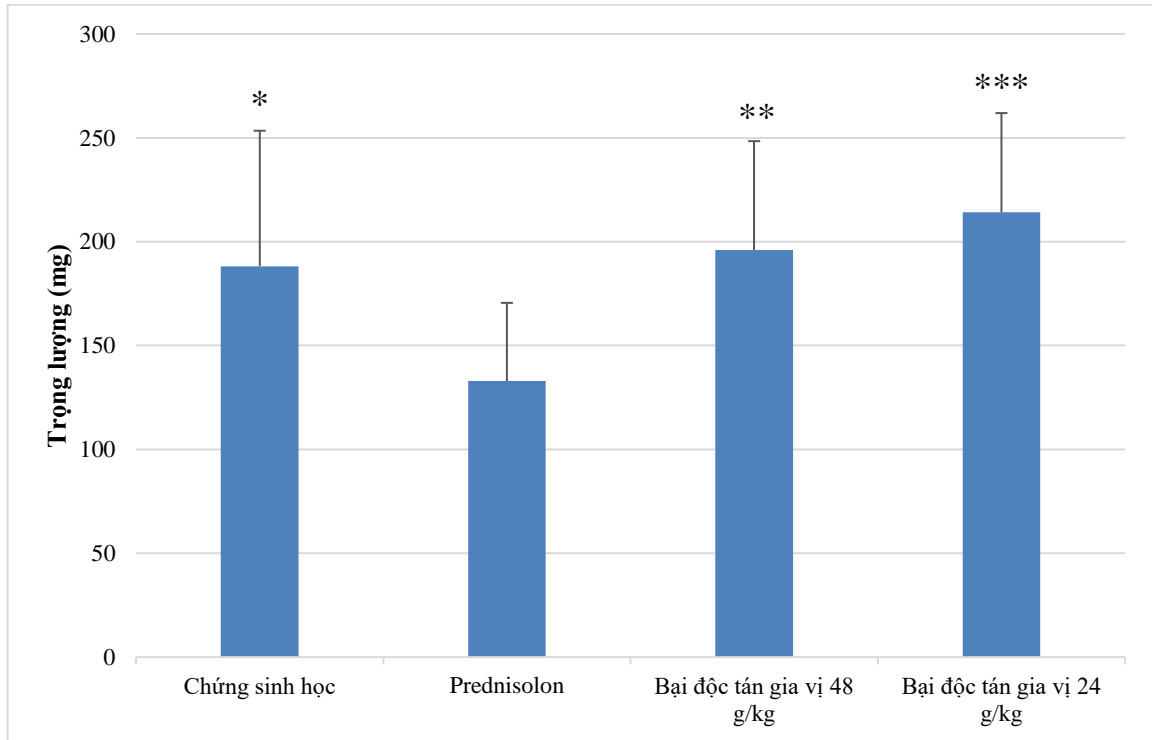
năng làm giảm đáng kể trọng lượng khối u hạt ngay sau khi được bóc tách và sau khi đã sấy khô ở nhiệt độ 60°C trong 18 giờ ($p < 0,05$). Bại độc tán gia vị liều 36 g/kg/ngày có xu hướng làm giảm trọng lượng khối u hạt, tuy nhiên mức giảm ít chưa đủ có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).



Biểu đồ 3.6. Ảnh hưởng của Bại độc tán gia vị đến phần trăm ức chế hình thành khối u hạt

Nhận xét: Biểu đồ 3.6 biểu diễn ảnh hưởng của Bại độc tán gia vị đến phần trăm ức chế hình thành khối u hạt. Số liệu cho thấy phần trăm ức chế sự hình thành khối u hạt có giá trị cao nhất ở lô uống Bại độc tán gia vị liều 72 g/kg/ngày (26,60%), tiếp đó là lô uống prednisolon liều 5 mg/kg/ngày (21,28%) và Bại độc tán gia vị liều 36 g/kg/ngày (6,88%).

❖ **Kết quả tác dụng chống viêm thông qua khối lượng tuyến ức.**



Kết quả được biểu thị dưới dạng giá trị trung bình \pm SD

BDT: Bại độc tán gia vị

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ so với lô chứng sinh học (Student's t-test)

Biểu đồ 3.7. Ảnh hưởng của Bại độc tán gia vị đến trọng lượng tuyến ức

Nhận xét: Biểu đồ 3.7 biểu diễn ảnh hưởng của Bại độc tán gia vị đến trọng lượng tương đối của tuyến ức của chuột cống non sau 3 ngày uống thuốc. Kết quả cho thấy, prednisolon 6 mg/kg làm giảm có ý nghĩa thống kê trọng lượng tuyến ức so với lô chuột chỉ uống nước hàng ngày (chứng sinh học) và so với các lô uống Bại độc tán gia vị. Không có sự khác biệt khi so sánh trọng lượng tương đối tuyến ức giữa các lô uống Bại độc tán gia vị và lô chứng sinh học.

3.2.2. Kết quả nghiên cứu tác dụng giảm đau.

3.2.2.1. Kết quả nghiên cứu tác dụng giảm đau trung ương trên mô hình gây đau bằng mâm nóng

Bảng 3.3. Ảnh hưởng của Bại độc tán gia vị đến thời gian phản ứng với nhiệt

Lô nghiên cứu	Thời gian phản ứng (giây)	
	Trước uống thuốc	Sau uống thuốc lần cuối 1 giờ
Chứng sinh học	18,69 ± 5,02	14,55 ± 4,05
Paracetamol + tramadol	15,84 ± 2,88	21,09 ± 5,23 ^{*##}
Diclofenac	18,80 ± 5,31	14,30 ± 4,72
Bại độc tán gia vị 72 g/kg	16,50 ± 5,86	15,49 ± 4,99
Bại độc tán gia vị 36 g/kg	19,02 ± 6,22	19,33 ± 6,97

Kết quả được biểu thị dưới dạng giá trị trung bình ± SD

* $p < 0,05$ so với trước uống thuốc (Paired t-test); ^{##} $p < 0,01$ so với lô chứng sinh học (Student's t-test)

Nhận xét: Sau 5 ngày uống dạng phối hợp paracetamol và tramadol, thời gian phản ứng với nhiệt kéo dài hơn đáng kể so với thời điểm trước uống thuốc và so với lô chứng sinh học ($p < 0,05$). Diclofenac chưa thể hiện hiệu quả giảm đau trên mô hình nghiên cứu này. Bại độc tán gia vị ở cả hai mức liều nghiên cứu chưa làm thay đổi đáng kể thời gian phản ứng nhiệt so với lô chứng sinh học.

3.2.2.2. Kết quả nghiên cứu tác dụng giảm đau ngoại biên

- ❖ **Kết quả nghiên cứu tác dụng giảm đau trên tổ chức viêm của “Bại độc tán gia vị”.**

Bảng 3.4. Ảnh hưởng của Bại độc tán gia vị đến lực chịu đau của chân phải bị gây viêm

Lực chịu đau (gam)	Chứng sinh học	Diclofenac	Bại độc tán gia vị 42 g/kg	Bại độc tán gia vị 21 g/kg
<i>Trước uống thuốc</i>	156,27 ± 54,97	196,30 ± 49,58	141,46 ± 39,38	157,76 ± 55,66
<i>Sau uống thuốc lần cuối</i>				
Sau 30 phút	134,95 ± 42,42	189,90 ± 51,74*	138,12 ± 33,82	190,29 ± 83,29
Sau 60 phút	131,70 ± 47,81	206,38 ± 59,24**	243,15 ± 54,93***	175,58 ± 34,81*
Sau 90 phút	173,51 ± 50,39	281,02 ± 27,45***	187,70 ± 49,10	180,46 ± 37,53
Sau 120 phút	147,35 ± 35,37	193,24 ± 55,88*	173,38 ± 61,94	166,57 ± 63,69
Sau 180 phút	157,27 ± 56,35	172,31 ± 57,02	159,44 ± 50,52	156,13 ± 54,87

Kết quả được biểu thị dưới dạng giá trị trung bình ± SD

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 so với lô chứng sinh học (Student's t-test)

Nhận xét: Số liệu ở Bảng 3.4 chỉ ra hiệu quả giảm đau đáng kể của diclofenac ở bàn chân phải bị gây viêm bằng carrageenin, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô

chứng sinh học (chuột chỉ được uống nước hàng ngày) được quan sát thấy tại các thời điểm sau khi uống thuốc 30, 60, 90, và 120 phút. Bại độc tán gia vị ở cả hai mức liều nghiên cứu đều thể hiện xu hướng làm tăng ngưỡng chịu đau ở bàn chân bị viêm so với lô đối chứng, tác dụng giảm đau thể hiện rõ rệt nhất tại thời điểm 60 phút sau khi uống thuốc thử.

Bảng 3.5. Ảnh hưởng của Bại độc tán gia vị đến lực chịu đau của chân trái không gây viêm

Lực chịu đau (gam)	Chứng sinh học	Diclofenac	Bại độc tán gia vị 42 g/kg	Bại độc tán gia vị 21 g/kg
<i>Trước uống thuốc</i>	133,76 ± 42,79	160,38 ± 62,05	146,52 ± 68,24	130,73 ± 34,31
<i>Sau uống thuốc lần cuối</i>				
Sau 30 phút	150,41 ± 59,78	178,23 ± 62,81	165,49 ± 83,55	168,25 ± 61,56
Sau 60 phút	117,62 ± 42,39	123,51 ± 36,92	191,25 ± 65,32**	180,23 ± 57,71*
Sau 90 phút	146,39 ± 42,45	176,46 ± 44,79	222,37 ± 74,94*	169,48 ± 35,45
Sau 120 phút	133,81 ± 36,95	166,64 ± 53,82	164,75 ± 42,51	169,11 ± 55,26
Sau 180 phút	150,40 ± 41,52	183,12 ± 59,68	173,18 ± 52,04	168,62 ± 59,20

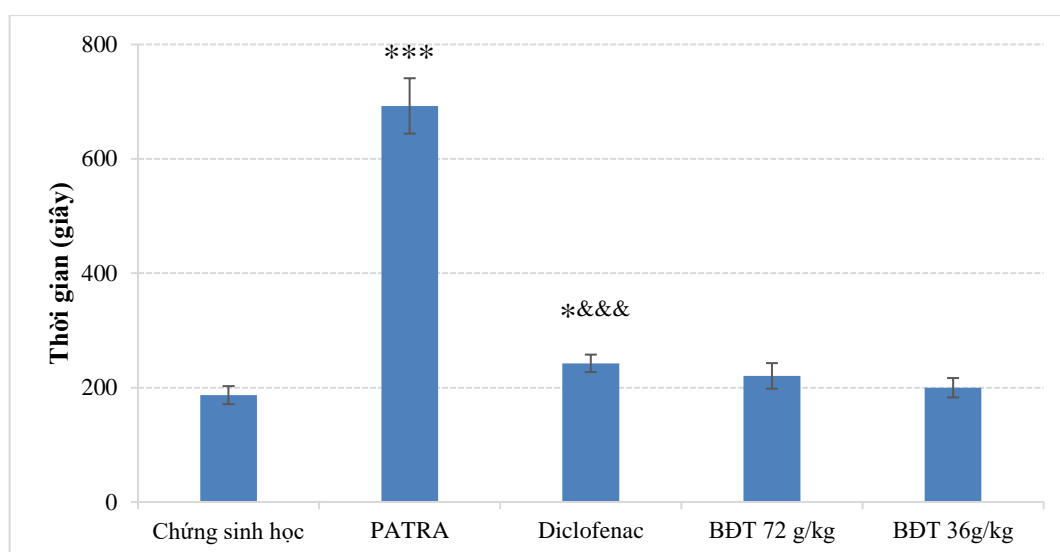
Kết quả được biểu thị dưới dạng giá trị trung bình ± SD

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ so với lô chứng sinh học (Student's t-test)

Nhận xét: Số liệu ở Bảng 3.5 chỉ ra tác dụng giảm đau của Bại độc tán trên bàn chân trái không bị gây viêm bằng carrageenin của chuột cống. Hiệu quả giảm đau đáng kể của Bại độc tán gia vị được thể hiện ở cả hai mức liều tại thời điểm sau 60 phút uống thuốc thử lần cuối, tác dụng này tiếp tục được duy trì tới 90 phút sau khi uống thuốc thử ở lô chuột uống Bại độc tán liều cao (42 g/kg/ngày).

❖ **Kết quả nghiên cứu tác dụng giảm đau trên mô hình gây đau quận**

Thời gian xuất hiện cơn quận đau đầu tiên sau khi tiêm màng bụng dung dịch acid acetic ở các lô nghiên cứu được biểu diễn trong Biểu đồ 3.8.



Kết quả được biểu thị dưới dạng giá trị trung bình \pm SE

PARTRA: dạng phối hợp paracetamol + tramadol; BDT: Bại độc tán gia vị

** $p < 0,05$; *** $p < 0,001$ so với lô chứng sinh học (Student's t-test)*

&&& $p < 0,001$ so với dạng phối hợp paracetamol và tramadol (Student's t-test)

Biểu đồ 3.8. Ảnh hưởng của Bại độc tán gia vị đến thời gian khởi phát cơn đau quận

Nhận xét: Quan sát Biểu đồ 3.8 nhận thấy:

- Dạng phối hợp paracetamol và tramadol thể hiện tác dụng kéo dài thời gian khởi phát cơn quận đau đầu tiên ở chuột nhắt tiêm màng bụng acid acetic.
- Diclofenac cũng thể hiện hiệu quả kéo dài thời gian khởi phát cơn quận đau tương tự, mức độ tác dụng kém hơn dạng phối hợp paracetamol và tramadol.

- Bại độc tán gia vị ở các mức liều nghiên cứu đều có xu hướng kéo dài thời gian khởi phát cơn quặn đau, tuy nhiên sự khác biệt là chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.6. Ảnh hưởng của Bại độc tán gia vị đến số cơn quặn đau trong 30 phút

Lô nghiên cứu	Số cơn quặn đau trong 30 phút					
	0-5 phút	5-10 phút	10-15 phút	15-20 phút	20-25 phút	25-30 phút
Chứng sinh học	8,90 ± 2,81	17,80 ± 5,31	18,50 ± 5,30	12,00 ± 3,59	7,20 ± 1,99	5,80 ± 1,69
Paracetamol + tramadol	0,00 ± 0,00***	0,57 ± 1,51***	2,14 ± 2,27***	2,29 ± 2,98***	2,57 ± 3,15***	1,86 ± 2,12***
Diclofenac	4,50 ± 4,07*	10,63 ± 5,21*	10,38 ± 5,32**	10,88 ± 5,44	7,13 ± 3,72	5,63 ± 2,33
Bại độc tán gia vị 72 g/kg	5,44 ± 3,84*	14,00 ± 7,42	10,22 ± 3,15***	9,11 ± 5,51	5,67 ± 2,29	5,56 ± 4,10
Bại độc tán gia vị 36 g/kg	3,40 ± 1,96***	13,70 ± 5,06	13,20 ± 8,66	9,60 ± 6,93	6,90 ± 4,01	4,60 ± 2,91

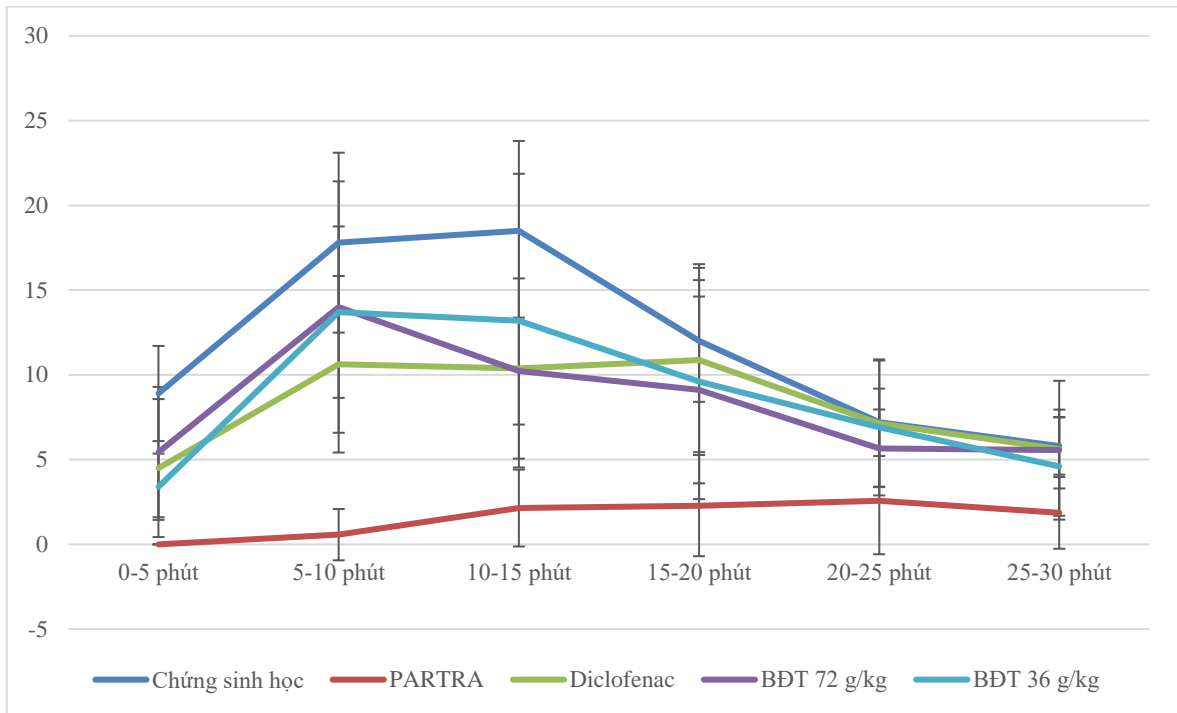
Kết quả được biểu thị dưới dạng giá trị trung bình ± SD

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ so với lô chứng sinh học (Student's t-test)

Nhận xét: Sự thay đổi số cơn quặn đau theo từng khoảng thời gian 5 phút trong 30 phút được trình bày trong Bảng 3.6 và Biểu đồ 3.9. Số liệu cho thấy:

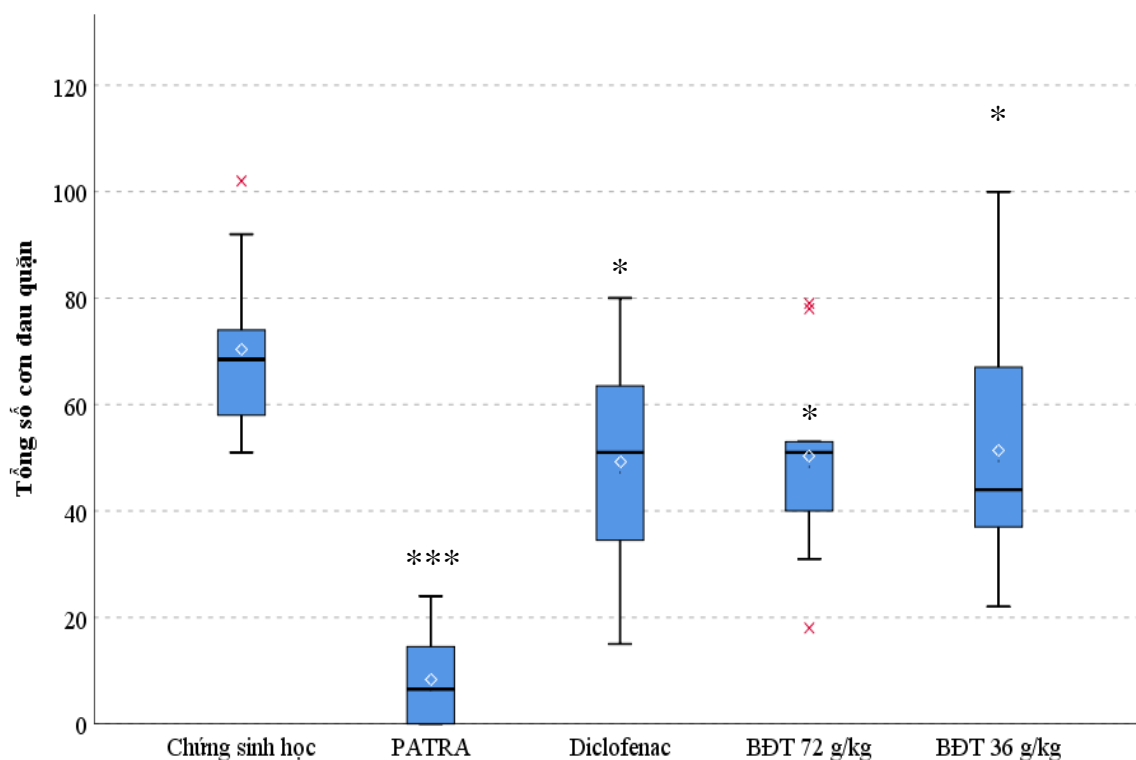
- Dạng phối hợp paracetamol + tramadol làm giảm đáng kể số cơn quặn đau so với lô chứng sinh học ở tất cả các thời điểm đánh giá ($p < 0,001$).
- Diclofenac có xu hướng làm giảm số cơn quặn đau so với lô chứng sinh học ở tất cả các thời điểm đánh giá, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê được quan sát thấy trong 15 phút đầu sau khi tiêm màng bụng dung dịch acid acetic.
- Bại độc tán gia vị ở cả hai mức liều nghiên cứu thể hiện xu hướng làm giảm số cơn quặn đau so với lô chứng sinh học, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê được quan sát thấy ngay từ khoảng thời gian 5 phút đầu sau khi tiêm màng bụng acid acetic, và

mức giảm đáng kể này tiếp tục được duy trì đến 15 phút sau khi tiêm màng bụng acid acetic ở các chuột uống Bại độc tán liều 72 g/kg.



PARTRA: dạng phối hợp paracetamol + tramadol; BDT: Bại độc tán gia vị

Biểu đồ 3.9. Sự thay đổi số cơn quặn đau theo thời gian trong 30 phút



Kết quả được biểu thị dưới dạng trung vị và khoảng tứ phân vị

PARTRA: dạng phối hợp paracetamol + tramadol; BDT: Bại độc tán gia vị

* $p < 0,05$; *** $p < 0,001$ so với lô chứng sinh học (Student's *t*-test)

Biểu đồ 3.10. Ảnh hưởng của Bại độc tán gia vị đến tổng số cơn đau quận trong 30 phút

Nhấn xét: Biểu đồ 3.10 biểu diễn tổng số cơn quận đau được đếm trong 30 phút ở các lô nghiên cứu. Hình ảnh cho thấy các thuốc giảm đau đối chứng dương (dạng phối hợp paracetamol + tramadol, và diclofenac) đều làm giảm có ý nghĩa thống kê tổng số cơn quận đau so với lô chứng sinh học. Bại độc tán gia vị ở cả hai mức liều nghiên cứu cũng thể hiện hiệu quả làm giảm đáng kể tổng số cơn quận đau so với lô chứng sinh học, sự khác biệt với $p < 0,05$.

CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

4.1. Bàn luận về độc tính cấp của bài thuốc “Bại độc tán gia vị”

Một trong những lý do chính khiến mọi người ngày càng quan tâm đến các sản phẩm có nguồn gốc thảo dược bởi người ta tin rằng các hợp chất tự nhiên không gây ra tác dụng phụ nghiêm trọng. Tuy nhiên, bằng chứng dược lý và độc tính học cho thấy đây là một quan niệm sai lầm. Có rất nhiều nghiên cứu chứng minh rằng các hợp chất thảo dược có thể gây độc và thậm chí gây tử vong [61]. Do đó, trong quá trình phát triển thuốc mới có nguồn gốc từ thực vật, bất kể các thuốc mới này có tác dụng dược lý như thế nào thì việc đánh giá độc tính trên động vật thực nghiệm cần được tiến hành và thường là bước đầu tiên. Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành đánh giá độc tính cấp của bài thuốc Bại độc tán gia vị. Đây là cơ sở cho việc xếp loại mức độ độc của thuốc, dự đoán triệu chứng và dự kiến biện pháp điều trị ngộ độc cấp (nếu có), thiết lập mức liều cho những thử nghiệm độc tính và tác dụng cũng như phạm vi an toàn của thuốc nghiên cứu tiếp theo.

Nghiên cứu được thực hiện theo phương pháp Litchfield - Wilcoxon, hướng dẫn của WHO, tại Bộ môn Dược Lý, Trường Đại học Y Hà Nội. Nghiên cứu được tiến hành theo đường uống (tương đương với đường dùng dự kiến trên lâm sàng). Chuột nhắt trắng được uống Bại độc tán gia vị với liều tăng dần từ 150,0g dược liệu/kg/24 giờ đến 300,0g dược liệu/kg/24 giờ. Sau khi uống thuốc thử, tất cả chuột trong các lô không có hiện tượng gì đặc biệt: ăn uống, vận động bình thường, chuột không bị khó thở, đi ngoài phân khô, không thấy xuất hiện chuột chết trong vòng 72 giờ sau khi uống thuốc thử. Một tuần sau khi uống Bại độc tán gia vị, tất cả các chuột đều sống và không thấy dấu hiệu bất thường ở tất cả các lô nghiên cứu. Liều tối đa chuột đã được uống 0,25 ml/10 g thể trọng chuột trong 4 lần liên tiếp, mỗi lần cách nhau 3 giờ, tương đương 100 ml/kg thể trọng chuột. Bại độc tán gia vị đã được cô đặc thành tỷ lệ 3:1. Như vậy 100 ml tương ứng 300 g (100x3), chuột đã uống Bại độc tán gia vị với liều 300 g dược liệu/kg thể trọng chuột nhưng không thấy xuất hiện dấu hiệu độc tính cấp, không thấy dấu hiệu bất thường sau 1 tuần kể từ khi uống thuốc thử lần đầu. Do không thể tăng độ đặc của thuốc cũng như không thể tăng thể tích

cho chuột uống, trong thời gian nghiên cứu không có chuột chết ở tất cả các lô nên chưa xác định được độc tính cấp và chưa tính được LD₅₀ của Bại độc tán gia vị trên chuột nhắt trắng theo đường uống.

Bại độc tán gia vị được sử dụng với liều điều trị 150 g dược liệu/ngày. Như vậy, liều dùng trung bình trên người là 3,0 g dược liệu/kg thể trọng/ngày (tính trung bình người nặng 50kg). Ngoại suy từ liều dùng trên người sang động vật thực nghiệm, liều dùng trên chuột nhắt gấp 12 lần liều dùng trên người, tức là 36,0 g dược liệu/kg thể trọng chuột/ngày. Chuột nhắt trắng đã uống đến liều 300 g dược liệu/kg/ngày tức là gấp 8,3 lần liều dùng trên người không thấy có chuột nào chết, chứng tỏ thuốc chưa xác định được độc tính cấp và phạm vi an toàn của Bại độc tán gia vị tương đối cao.

Thành phần bài thuốc Bại độc tán gia vị gồm 14 dược liệu: Khương hoạt (*Rhizoma et Radix Notopterygii*), Độc hoạt (*Radix Angelica pubescentis*), Xuyên khung (*Rhizoma Ligustici wallichii*), Đẳng sâm (*Radix Codonopsis*), Bạch linh (*Poria*), Tiền hồ (*Radix Peucedani*), Sài hồ (*Radix Bupleuri chinensis*), Cát cánh (*Radix Platycodi grandiflori*), Chi xác (*Fructus Aurantii*), Cam thảo (*Radix et Rhizoma Glycyrrhiza*), Dây đau xương (*Caulis Tinospora sinensis Merr.*), Cốt khí củ (*Rhizoma Reynoutriae japonicae*), Lá khôi (*Folium Ardisiae*), Ô tặc cốt (*Os Sepiae*). Các vị dược liệu này đều không thể hiện độc tính cấp và hầu hết chưa xác định được giá trị LD₅₀ ở các nghiên cứu thực nghiệm trước đây.

Các nghiên cứu về Xuyên khung cho thấy tinh dầu dễ bay hơi của Xuyên khung gây kích ứng da và mức độ kích ứng của tinh dầu dễ bay hơi 15% thấp hơn mức kích ứng của axit oleic 5%. Chiết xuất nước Xuyên khung được uống cho chuột với liều 125g/kg (liều thuốc thô) và không quan sát thấy phản ứng độc hại nào. LD₅₀ của độc tính cấp tính của viên nang mềm tinh dầu dễ bay hơi Xuyên khung trên chuột nhắt và chuột cống lần lượt là 1594,92 mg/kg (giới hạn tin cậy 95% là 1443,80–1765,51 mg/kg) và 2115,24 mg/kg (giới hạn tin cậy 95% là 1849,86–2438,34 mg/kg). Các nghiên cứu về độc tính bán trường diễn của viên nang mềm tinh dầu dễ bay hơi Xuyên khung trên chuột cống trong 28 ngày cho thấy liều an toàn (NOAEL) là 300

mg/kg và liều độc là 1000 mg/kg. Theo dữ liệu trên, Xuyên khung hầu như không có độc tính trong phạm vi liều hợp lý và tương đối an toàn để sử dụng trên lâm sàng. Ngoài ra, nghiên cứu độc tính tế bào, xét nghiệm đột biến gen TK u lympho chuột (MLA), thử nghiệm đột biến ngược vi khuẩn (Ames) và thử nghiệm vi nhân tủy xương chuột (MNT) cũng được thực hiện. IC₅₀ của thuốc sắc nước Xuyên khung trong 3 loại tế bào (BALBC, CHL và SL-7) lần lượt là 16,8, 16,8 và 26,6 mg/ml theo phương pháp hấp thụ đo trung tính. MLA không cho thấy độc tính và kết quả của Ames và MNT là âm tính. Khi chuột được cho uống 84 g/kg chiết xuất nước Xuyên khung bằng cách cho uống qua ống thông dạ dày, không xảy ra tình trạng sốc hoặc tử vong trong vòng 7 ngày và liều tối đa được dung nạp là 560 lần liều Xuyên khung hàng ngày cho người lớn (tham khảo liều Xuyên khung tối đa hàng ngày trên lâm sàng là 12 g) [62].

Nghiên cứu độc tính của các loại chiết xuất từ Đẳng sâm đã được thực hiện. Hầu như không quan sát thấy độc tính rõ ràng hay tác dụng phụ nào và cũng không được ghi nhận. Thử nghiệm độc tính cấp tính chỉ ra rằng polysaccharide từ Đẳng sâm (20 g/kg, 3 lần/ngày, qua đường uống) cùng chế độ ăn bình thường trong 7 ngày không gây ra bất kỳ thay đổi bất thường nào và tất cả chuột thí nghiệm đều sống sót, theo Feng và Gao, năm 2012. Đánh giá độc tính dài hạn cho thấy, dung dịch uống polysaccharide từ Đẳng sâm (2 g thuốc thô/mL, 1 mL/100 g, một lần/ngày, qua đường uống) không gây độc tính rõ ràng so với dung dịch muối sinh lý đồng tỷ trọng sau 4 tuần tiếp xúc và 2 tuần phục hồi ở chuột theo Hou và cộng sự, năm 2016. Thử nghiệm độc tính bán trường diễn chỉ ra rằng khi cho chuột uống chiết xuất nước từ Đẳng sâm (0,18; 1,80; 3,60; 7,20 g/kg, một lần/ngày) và uống nước trong 13 tuần, liều 1,80 g/kg là liều có hiệu quả tối thiểu, còn 0,18 g/kg là liều không gây hiệu quả tối đa. Liều gây chết trung bình (LD₅₀) của Đẳng sâm dạng nước sắc: 44,5 g/kg qua đường uống và 29,2 g/kg qua đường tiêm phúc mạc, theo Liu và cộng sự, năm 1985 [63].

Qua một số nghiên cứu trên, nhóm nghiên cứu cho rằng, việc không xác định được độc tính cấp của Bại độc tán gia vị có thể do các dược liệu cấu thành bài thuốc nghiên cứu không có độc tính hoặc do mức liều của các dược liệu khá an toàn, hoặc

có thể do tương tác giữa các dược liệu trong bài đã làm giảm đi độc tính. Tuy nhiên, để chắc chắn hơn về tính an toàn của thuốc nghiên cứu, cần thực hiện các nghiên cứu sâu hơn về độc tính của bài thuốc.

4.2. Bàn luận về tác dụng chống viêm, giảm đau của bài thuốc “Bại độc tán gia vị”

4.2.1. Bàn luận về tác dụng chống viêm

Viêm là một hiện tượng bệnh lý bao gồm một loạt thay đổi tại chỗ và toàn thân, bắt đầu ngay khi tác nhân viêm xâm nhập vào cơ thể. Dựa vào diễn biến của viêm có thể phân loại thành viêm cấp và viêm mạn tính. Đặc điểm của viêm cấp là thời gian diễn biến ngắn, tiết dịch chứa nhiều protein huyết tương và xuất ngoại nhiều bạch cầu đa nhân trung tính; biểu hiện đặc trưng là sưng, nóng, đỏ, đau [42]. Còn viêm mạn tính, có thể bắt đầu ngay từ đầu, nhưng đa số là từ viêm cấp chuyển sang và biểu hiện về mô học là sự xâm nhập của lympho bào và đại thực bào, tạo ra các mô u xơ rồi hạt u xơ [42]. Chính những thay đổi này là cơ sở của các phương pháp đánh giá tác dụng chống viêm bao gồm tác dụng chống viêm cấp và chống viêm mạn tính. Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng các mô hình: gây phù chân chuột, gây viêm màng bụng, gây u hạt và thông qua khối lượng tuyến ức.

4.2.1.1. Tác dụng chống viêm cấp của Bại độc tán gia vị

Tác dụng chống viêm cấp của Bại độc tán gia vị được đánh giá trên: mô hình gây phù chân chuột bằng carrageenan và mô hình gây viêm màng bụng. Trong cả hai mô hình này, thuốc chứng dương được lựa chọn là diclofenac đường uống liều 10mg/kg/ngày. Đây là một trong những thuốc phổ biến nhất được lựa chọn để điều trị tình trạng viêm cấp và đau, hoạt động bằng cách ức chế con đường cyclooxygenase (COX), thông qua đó ngăn ngừa sự tổng hợp prostaglandin và các eicosanoid khác [64]. Về cách xây dựng cỡ mẫu, nhóm nghiên cứu đề xuất số lượng chuột ở lô chứng sinh học là 6 bởi nhóm này không có can thiệp, chỉ có tiêm tác nhân gây viêm vào ngày cuối cùng của nghiên cứu. Việc sử dụng số lượng chuột theo nguyên tắc tối thiểu để tránh lạm dụng đặc quyền sử dụng động vật và tránh lãng phí kinh tế [65].

Còn ở các lô nghiên cứu khác, số lượng chuột được đẻ xuất ở mỗi lô là 12 để tránh bỏ lỡ những tác động về mặt sinh học.

Mô hình gây phù chân chuột

Trên mô hình này, tác nhân gây viêm được sử dụng là carrageenan, có bản chất là polysaccharid. Khi tiêm dung dịch này vào gan bàn chân chuột làm tăng tính thấm mao mạch, dẫn đến sự rò rỉ protein huyết tương, với sự di tản bạch cầu trung tính chiếm ưu thế [66]. Viêm do carrageenan gây ra ở chuột bao gồm hai giai đoạn khác nhau: giai đoạn đầu liên quan đến việc giải phóng histamine, serotonin và bradykinin trên tính thấm của mạch máu; giai đoạn sau là do sản xuất quá nhiều prostaglandin trong các mô. Cụ thể, sự phát triển của phù nề với carrageenan là một mô hình hai pha liên quan đến sự tham gia của các chất trung gian gây viêm và mạch máu. Giai đoạn đầu (0 – 1 giờ) của phù nề là do giải phóng histamine, 5-hydroxytryptamine và bradykinin. Trong giai đoạn 2 (1 – 5 giờ) của sự phát triển phù nề, mức prostaglandin tăng cao. Kết quả cho thấy, so với lô chứng sinh học, Bại độc tán gia vị liều 21 g/kg/ngày và 42 g/kg/ngày có xu hướng làm giảm phù chân chuột.

Mô hình gây viêm màng bụng

Trên mô hình này, tác nhân gây viêm được sử dụng là hỗn hợp carrageenan và formaldehyd. Trong đó, formaldehyd đóng vai trò làm tăng tiết dịch vào vị trí gây viêm. Khi tiêm vào phúc mạc chuột cống trắng, dịch rỉ sẽ rỉ vào khoang màng bụng chuột. Bản chất của quá trình này là sự đáp ứng của các bạch cầu đa nhân trung tính. Dựa vào sự thay đổi tính thấm thành mạch, sự xâm nhập bạch cầu vào ổ viêm, từ đó đánh giá sâu hơn về tác dụng chống viêm cấp của thuốc nghiên cứu. Trên mô hình này, so với lô chứng sinh học, Bại độc tán gia vị liều 21 g/kg/ngày và 42 g/kg/ngày đều có xu hướng làm giảm thể tích dịch rỉ viêm, sự giảm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Tuy nhiên, Bại độc tán gia vị ở cả hai liều thử không làm thay đổi nồng độ protein trong dịch rỉ viêm, có xu hướng làm giảm số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm nhưng sự giảm chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Cũng trong nghiên cứu này, cỡ mẫu ở các lô uống thuốc tại thời điểm đánh giá thay đổi so với cỡ mẫu được xây dựng ban

đầu là do xuất hiện hiện tượng một số chuột chết trong quá trình nghiên cứu. Dù vậy, sự thay đổi này vẫn nằm trong khoảng chấp nhận được nên không ảnh hưởng lớn đến kết quả nghiên cứu. Khi tiến hành mổ chuột chết để tìm nguyên nhân, nhóm nghiên cứu phát hiện trong phổi của một số chuột chết có dung dịch nghi là thuốc nghiên cứu (ở lô uống Bại độc tán gia vị 21 g/kg), một số thấy có các vết loét, xuất huyết ở dạ dày – tá tràng (ở lô uống diclofenac). Nhóm nghiên cứu nghi ngờ nguyên nhân xuất hiện một số chuột chết là do kỹ thuật cho chuột uống thuốc và tác dụng không mong muốn của thuốc đối chứng. Do thời gian nghiên cứu hạn chế lại nằm ngoài mục tiêu nghiên cứu nên nhóm nghiên cứu không tìm hiểu thêm về vấn đề này.

4.2.1.1. Tác dụng chống viêm mạn của Bại độc tán gia vị

Tác dụng chống viêm mạn của Bại độc tán gia vị được đánh giá trên: mô hình gây u hạt và mô hình thông qua khối lượng tuyến ức. Prednisolon là thuốc chứng dương kinh điển được lựa chọn bởi có tác dụng chống viêm mạn tính do ức chế đáp ứng miễn dịch chủ yếu qua trung gian tế bào do các lympho bào T đảm nhận.

Mô hình gây u hạt

Trên mô hình này, nhóm nghiên cứu lựa chọn amiant là vật lạ bởi dễ gây u hạt hơn hạt bông [42]. Carrageenan là một tác nhân gây viêm thường được sử dụng, vì vậy cấy amiant đã nhúng carrageenan vào dưới da chuột sẽ kích thích quá trình viêm mạnh hơn chỉ cấy amiant đơn thuần. Cơ thể sẽ phản ứng lại bằng cách tập trung nhiều tế bào, làm tăng sinh mô bào lưới và nguyên bào sợi, tạo ra các mô liên kết bao quanh vật lạ, từ đó hình thành nên u hạt [67]. Thuốc có tác dụng chống viêm mạn tính sẽ thể hiện bằng việc ức chế sự tạo thành u hạt, làm giảm khối lượng u hạt. Việc so sánh khối lượng u hạt giữa các lô uống thuốc thử và thuốc đối chứng, có thể đánh giá được thuốc nghiên cứu có tác dụng chống viêm mạn hay không. Các kết quả cho thấy, Bại độc tán gia vị liều 72g/kg/ngày có tác dụng chống viêm mạn rõ rệt thông qua khả năng làm giảm đáng kể trọng lượng khối u hạt so với lô chứng sinh học ($p < 0,05$) và tương đương so với lô uống prednisolon, với phần trăm ức chế sự hình thành khối u

hạt cao nhất (26,60%). Bại độc tán gia vị liều 36 g/kg/ngày có xu hướng làm giảm trọng lượng khối u hạt.

Mô hình thông qua khối lượng tuyến ức

Tuyến ức (thymus gland) là cơ quan lympho trung ương của chuột. Các tế bào tiền thân miễn dịch có nguồn gốc từ tủy xương khi qua tuyến ức được tăng sinh và biệt hóa để trở thành tế bào lympho T. Khi tiếp nhận kích thích của kháng nguyên và nhận kháng nguyên sẽ xuất hiện đáp ứng miễn dịch tế bào. Các thuốc chống viêm steroid có các tác dụng ức chế miễn dịch là do làm giảm số lượng tế bào lympho, ức chế việc sản xuất ra các interferon miễn dịch, làm teo các cơ quan lympho, trong đó có làm teo thu tuyến ức (thymus involution). Chuột cống trắng non có tuyến ức khá lớn so với khối lượng cơ thể và rất nhạy cảm với thuốc chống viêm steroid. Liều dùng càng lớn thì tuyến ức càng nhỏ lại. Đây là một phương pháp đơn giản để phát hiện tác dụng của thuốc chống viêm steroid. Trong nghiên cứu này, Bại độc tán gia vị với cả 2 liều không ảnh hưởng đến khối lượng tuyến ức. Điều này cho thấy, Bại độc tán gia vị không có tác dụng giống như steroid.

Bàn luận cơ chế chống viêm của bài thuốc Bại độc tán gia vị

Tác dụng chống viêm của bài thuốc Bại độc tán gia vị là kết quả của sự phối hợp tác dụng của các dược liệu thành phần. Bài thuốc nghiên cứu được xây dựng dựa trên bài thuốc cổ phương Bại độc tán. Tính đến hiện tại, chưa có nghiên cứu nào đánh giá tác dụng chống viêm của bài thuốc gốc này. Tuy nhiên trên thế giới đã có nghiên cứu về bài thuốc Nhân sâm Bại độc tán, là bài thuốc có thành phần gần tương đồng với bài thuốc Bại độc tán với việc sử dụng Nhân sâm thay cho Đảng sâm. Nghiên cứu chỉ ra rằng, Nhân sâm Bại độc tán có tác dụng ức chế con đường truyền tín hiệu PI3K/Akt/NF- κ B từ sự ức chế phosphoryl hóa và điều hòa giảm yếu tố hoạt hóa IKK β , đây là một trong những cơ chế chính tham gia vào phản ứng viêm, đặc biệt là trong các bệnh lý viêm mạn tính [68]. Bên cạnh đó, trong các y văn cổ và ở một số nghiên cứu ghi nhận dược tính của Nhân sâm và Đảng sâm có nhiều điểm tương đồng [69], [70]. Vậy rất có thể bài thuốc gốc Bại độc tán mà nhóm nghiên cứu dùng để xây

dụng bài thuốc nghiên cứu Bại độc tán gia vị có cơ chế chống viêm như Nhân sâm Bại độc tán. Dây đau xương ức chế sản xuất NO, cytokin tiền viêm (TNF- α , IL-1 β và IL-6), ngăn chặn sự hoạt hóa của MAPKs từ đó ức chế phản ứng viêm [71]. Cốt khí củ ức chế tình trạng viêm bằng cách giảm nồng độ TNF- α , IL-1 β và IL-6 bằng cách điều chỉnh con đường truyền tín hiệu NF-kB [72]. Lá khôi và Ô tặc cốt chưa có công bố nào về tác dụng chống viêm của chúng. Tuy nhiên, nhóm nghiên cứu kì vọng việc sử dụng 2 dược liệu này góp phần tăng yếu tố bảo vệ (lớp chất nhầy, bicarbonat, prostaglandin), bảo vệ niêm mạc tá tràng, hạn chế được tình trạng gây viêm loét dạ dày – tá tràng hay gặp ở các thuốc chống viêm [73].

Ở nghiên cứu này, Bại độc tán gia vị với mức liều gấp đôi liều dự kiến dùng trên lâm sàng cho kết quả chống viêm mạn tính rõ rệt hơn tác dụng chống viêm cấp tính. Nhóm nghiên cứu cho rằng, thuốc nghiên cứu có nguồn gốc từ thảo dược thường có hiệu quả chậm, trong khi thời gian nghiên cứu diễn ra ngắn, việc tác động lên quá trình viêm cấp là hạn chế. Trong khi quá trình viêm mạn xảy ra từ từ, thời gian nghiên cứu cũng dài hơn, cùng với suy đoán Bại độc tán gia vị có cơ chế chống viêm bằng việc ức chế con đường truyền tín hiệu PI3K/Akt/NF- kB nên có thể lí giải cho việc thể hiện rõ tác dụng chống viêm mạn tính. Tuy nhiên cần có thêm những nghiên cứu sâu hơn ở mức độ tế bào mới có thể khẳng định.

4.2.2. Bàn luận về tác dụng giảm đau

4.2.2.1. Tác dụng giảm đau trung ương

Phương pháp mâm nóng là một trong những phương pháp thử nghiệm lâu đời nhất và được sử dụng rộng rãi nhất để đánh giá cảm giác đau ở chuột cống và chuột nhắt. Thử nghiệm dùng tác nhân là nhiệt độ để gây đau, đánh giá tác dụng giảm đau trên nguyên tắc đo thời gian phản ứng với nhiệt độ ở chuột nhắt để đánh giá gián tiếp ngưỡng đau. Thông thường, nhiệt độ 52 hoặc 56°C được sử dụng, và ít phổ biến hơn là 48°C. Nhiệt độ cao hơn ít được ưa chuộng do nguy cơ gây bỏng [74]. Khi kích thích bằng nhiệt, có sự dẫn truyền từ ngoại vi về tủy sống, từ tủy sống kích thích lên não, chuột có phản xạ liếm hoặc nhấc chân sau. Để xác định liệu một hợp chất thử nghiệm có đặc tính giảm đau hay không, người ta so sánh thời gian trễ phản ứng của

các động vật ở nhóm điều trị và nhóm đối chứng. Thuốc giảm đau sẽ kéo dài thời gian phản ứng với nhiệt độ và ngược lại. Nghiên cứu của chúng tôi xác định thời gian sau khi chuột liếm hoặc nhấc chân sau khi nằm trên bề mặt tấm nóng 56°C. Các phép đo được thực hiện trước khi uống thuốc và sau khi uống thuốc lần cuối 1 giờ. 30 giây được đặt làm giới hạn để tránh tổn thương mô, và 30 giây được chấp nhận là thời gian phản ứng.

Thiết kế mô hình nghiên cứu ban đầu sử dụng tramadol làm thuốc chứng dương, tuy nhiên tại thời điểm nghiên cứu, trên thị trường chỉ có dạng phối hợp paracetamol + tramadol (Paratramadol), nên nhóm nghiên cứu đổi sang dạng phối hợp này. Trong dạng phối hợp này, tramadol là một opioid tổng hợp tác dụng lên trung ương, có cấu trúc liên quan đến morphin và codein với cấu trúc cơ bản là nhân phenyl nối với N bậc ba qua 3C, trong đó có 2C là một cạnh của vòng no 6 cạnh. Cơ chế tác dụng của tramadol là tác động chọn lọc đối với thụ thể μ và liên kết yếu với thụ thể κ và δ ; kích hoạt hệ thống monoaminergic, ức chế sự tái hấp thu serotonin (5-hydroxytryptamine) và noradrenaline (norepinephrine) của tế bào thần kinh. Tramadol được sử dụng để điều trị cơn đau từ trung bình đến nặng, cả cấp tính và mãn tính. Cũng trong thiết kế nghiên cứu này, một thuốc đối chứng khác được sử dụng là diclofenac đường uống liều 20 mg/kg/ngày, là một thuốc có tác dụng giảm đau theo cơ chế ngoại biên. Điều này được thể hiện rõ ở bảng 3.3, diclofenac không làm kéo dài có ý nghĩa thống kê thời gian xuất hiện đáp ứng đau so với lô chứng sinh học. Bại độc tán gia vị ở cả hai mức liều nghiên cứu chưa làm thay đổi đáng kể thời gian phản ứng nhiệt so với lô chứng sinh học. Ở lô chuột uống dạng phối hợp paracetamol và tramadol thời gian phản ứng với nhiệt kéo dài hơn đáng kể so với thời điểm trước uống thuốc và so với lô đối chứng sinh học ($p < 0,05$). Với kết quả này, nhóm nghiên cứu nhận định Bại độc tán gia vị không có tác dụng giảm đau theo cơ chế trung ương.

4.2.2.2. Giảm đau ngoại biên

Phương pháp acid acetic

Nghiên cứu được thực hiện theo phương pháp Koster dùng tác nhân gây đau là hóa chất (acid acetic), đây là phương pháp được nhiều nhà nghiên cứu thực nghiệm sử dụng để đánh giá tác dụng giảm đau tại chỗ, theo cơ chế tác dụng ngoại biên của các thuốc giảm đau. Sự gây đau bằng acid acetic gây nên những cơn đau quặn bụng, biểu hiện sự kích thích tại chỗ của tác nhân hoá học. Trong các thí nghiệm này, pha đáp ứng đầu tiên là do sự kích thích trực tiếp lên sợi cảm giác C và pha đáp ứng muộn hơn là thứ phát do sự xuất hiện đáp ứng của phản ứng viêm, giải phóng bradykinin, serotonin, histamin và các prostaglandin, chính những chất này gây ra đau quặn. Khi thuốc tác động lên trung ương như thuốc gây ngủ có khả năng ức chế cả hai pha, còn thuốc tác động ngoại biên (thuốc giảm viêm steroid và không steroid) chỉ ức chế lên pha sau. Mặc dù mô hình này thiếu tính đặc hiệu nhưng có ưu điểm là khá nhạy, đơn giản, dễ tiến hành và phỏng lại được kê cả các thuốc giảm đau tác dụng yếu nên nó vẫn được sử dụng một cách phổ biến để sàng lọc, đánh giá tác dụng giảm đau của thuốc.

Quan sát biểu đồ 3.8, kết quả bảng 3.6 cho ta thấy:

- Dạng phối hợp paracetamol và tramadol là thuốc chứng dương với tác dụng giảm đau trung ương thể hiện kết quả giảm đau rõ rệt thông qua tác dụng kéo dài thời gian khởi phát cơn quặn đau đầu tiên ở chuột nhắt tiêm màng bụng acid acetic; làm giảm đáng kể số cơn quặn đau so với lô đối chứng sinh học ở tất cả các thời điểm đánh giá ($p < 0,001$). Diclofenac là thuốc chứng dương với tác dụng giảm đau ngoại biên cũng thể hiện hiệu quả kéo dài thời gian khởi phát cơn quặn đau nhưng mức độ tác dụng kém hơn dạng phối hợp paracetamol và tramadol ($p < 0,001$); làm giảm có ý nghĩa thống kê tổng số cơn quặn đau so với lô đối chứng sinh học ($p < 0,05$), mức giảm đáng kể được ghi nhận đến thời điểm 15 phút sau khi tiêm màng bụng acid acetic.
- Bại độc tán gia vị với cả 2 liều chưa làm kéo dài thời gian khởi phát quặn đau có ý nghĩa thống kê nhưng làm giảm tổng số cơn quặn đau trong 30 phút, số cơn quặn đau bắt đầu giảm ngay từ khoảng thời gian 5 phút đầu sau khi tiêm màng bụng

acid acetic, và mức giảm đáng kể này tiếp tục được duy trì đến 15 phút sau khi tiêm màng bụng acid acetic ở lô Bại độc tán gia vị liều cao ($p < 0,05$).

Phương pháp đánh giá tác dụng giảm đau do viêm (Randall - Selitto Test)

Phương pháp này dựa trên nguyên tắc viêm làm tăng độ nhạy cảm với cơn đau và độ nhạy này dễ bị thay đổi bởi thuốc giảm đau. Carrageenan đã được sử dụng như một tác nhân gây viêm, làm tăng đau sau áp lực. Quá trình viêm gây tổn thương các mô, kích thích giải phóng các chất trung gian gây viêm làm giảm ngưỡng phản ứng đau do kích thích đau tận cùng thần kinh cảm giác, và làm tăng nhạy cảm của các receptor nhận cảm cảm giác với các tác nhân gây đau và ngưỡng giảm đau thấp này dễ dàng tăng lên bằng thuốc giảm đau opioid và cả thuốc giảm đau phi opioid. Nhóm nghiên cứu sử dụng chuột cống trắng trong thử nghiệm này bởi thực tế trong quá trình thực hiện cần phải dùng một lực mạnh để cố định chuột, trong khi chuột nhắt hiếm khi chịu được xử lý này. Trong phương pháp này, áp dụng lực tăng tuyến tính (g) vào bề mặt mu bàn chân chuột cho đến khi quan sát thấy phản xạ co lại của chi sau. Kiểm tra áp lực bàn chân của thí nghiệm này có thể phân biệt hoạt động trung tâm và ngoại biên bằng cách so sánh cơn đau do chèn ép ở bàn chân bị viêm và bàn chân không bị viêm. Cơn đau gây ra do đè lên bàn chân bị viêm là do sự giải phóng chất trung gian gây đau ở ngoại vi, nhưng cơn đau do đè lên bàn chân sau không bị viêm là do trung tâm và được cho là do sự kích thích trực tiếp của các sợi hướng tâm thụ thể đau. Kết quả cho thấy, Bại độc tán gia vị ở cả 2 liều làm tăng ngưỡng chịu đau ở bàn chân bị viêm so với lô chứng sinh học, tác dụng giảm đau thể hiện rõ rệt nhất tại thời điểm 60 phút sau khi uống thuốc thử và được duy trì tới 90 phút sau khi uống thuốc thử ở lô chuột uống Bại độc tán liều cao (42 g/kg/ngày) ($p < 0,05$).

Như vậy, bước đầu nghiên cứu tác dụng giảm đau của Bại độc tán gia vị cho thấy, Bại độc tán gia vị không thể hiện tác dụng giảm đau trên mô hình mâm nóng (Hot plate) nhưng lại thể hiện tác dụng giảm đau trên các mô hình gây quặn đau bằng acid acetic và mô hình Randall-Selitto. Mà đặc điểm chung của 2 mô hình này đều liên quan đến các chất trung gian gây viêm. Chúng tôi nhận định rằng, Bại độc tán

gia vị giảm đau theo cơ chế ngoại biên thông qua khả năng ức chế các chất trung gian gây viêm. Mà khả năng này đến từ sự phối hợp hợp lý của các dược vị thành phần. Nhận định này phù hợp với kết quả nghiên cứu tác dụng chống viêm của Bai độc tán gia vị cùng được thực hiện trong đề tài này và tương đồng với các kết quả nghiên cứu của tác giả khác.

Theo Okuyama và cộng sự năm 1993, Khương hoạt thông qua chiết xuất methanol với liều lượng 3 g/kg thể hiện tác dụng giảm đau khi ức chế sự quần quại ở tỷ lệ ức chế là 87% trên mô hình gây đau quận bằng acid acetic [75].

Theo Chen và cộng sự năm 1995, Độc hoạt thông qua chiết xuất methanol, chloroform, ethyl acetate làm giảm cơn đau một cách hiệu quả trên mô hình gây đau quận bằng acid acetic, làm giảm tình trạng phù nề trên mô hình gây phù chân chuột [76].

Theo Ahmadimoghaddam và cộng sự năm 2021, Sài hồ có tác dụng giảm đau đáng kể trong mô hình liếm chân gây ra bởi formalin (Formalin-induced paw licking) ($p < 0,01$) và trên mô hình gây đung dập tủy sống cổ (Cervical spinal cord contusion) thông qua con đường L-arginine–NO–cGMP–KATP cũng như tương tác với các thụ thể opioid, PPA, và cannabinoid để thực hiện hoạt động giảm đau [77].

4.2.3. Bàn luận tác dụng chống viêm, giảm đau theo y học cổ truyền

Theo YHCT, đau và viêm được coi là những biểu hiện cụ thể của sự mất cân bằng của cơ thể, phản ánh rối loạn âm dương, khí huyết và công năng tạng phủ. Tuy có những biểu hiện riêng biệt, đau và viêm lại liên hệ mật thiết với nhau trong quá trình sinh bệnh.

Đau hay còn gọi là “thông” là hậu quả của sự tắc nghẽn khí huyết trong kinh lạc hoặc ở các tạng phủ. Quan niệm “bất thông tắc thông” cho rằng rằng khi sự vận hành của khí huyết bị tắc trở, cơ thể sẽ xuất hiện đau đớn. Nguyên nhân có thể bắt nguồn từ ngoại tà xâm nhập (như phong, hàn, thấp), hoặc từ nội nhân (cảm xúc tiêu cực) hoặc từ bất nội ngoại nhân (đàm thấp, chấn thương) làm cho khí trệ, huyết ứ [78]. Tuy nhiên, còn một quan niệm khác, sâu sắc và liên quan hơn trong một số

trường hợp là “bất vinh tắc thống”, nghĩa là “không được nuôi dưỡng thì đau”. Quan niệm này không chỉ nhấn mạnh đến sự tắc nghẽn khí huyết như “bất thông tắc thống” mà còn đề cập đến sự thiếu hụt hoặc suy yếu của khí huyết, dẫn đến tình trạng đau do không đủ dinh dưỡng để nuôi dưỡng các cơ quan tạng phủ và kinh lạc.

Viêm không có tên trong y văn của YHCT, tuy nhiên biểu hiện của viêm có được đề cập trong các y văn của YHCT. Biểu hiện viêm cấp tính được đề cập trong “nhiệt chứng” còn biểu hiện của viêm mạn tính được đề cập trong “hàn chứng”. Theo đó, viêm cấp tính thường gặp ở giai đoạn đầu khi ngoại tà phong, hàn, thấp, nhiệt xâm nhập mạnh mẽ hoặc do đàm ứ hóa hỏa. Biểu hiện chính là đau nhức dữ dội, sưng đỏ rõ rệt, nóng rát, có thể có mưng mủ. Người bệnh thường có mạch mạnh, nhanh (hữu lực). Điều trị tập trung vào việc trừ ngoại tà và khứ ứ trệ, sử dụng các pháp điều trị như thanh nhiệt, giải độc, tiêu viêm, hoặc thúc đẩy sự vận hành khí huyết [79]. Ngược lại, viêm mạn tính thường xuất hiện khi cơ thể suy yếu sau viêm cấp tính. Trạng thái này phản ánh sự suy giảm của chính khí, dẫn đến khả năng tự bảo vệ kém, thường đi kèm với thấp tà hoặc đàm trệ kéo dài. Biểu hiện thường là đau âm ỉ, vùng viêm không đỏ hoặc không sưng to rõ rệt, da nhợt nhạt, người bệnh mệt mỏi, mạch yếu (nhược). Điều trị trong trường hợp này tập trung vào việc bổ chính khí, dưỡng huyết để điều hòa âm dương. Bên cạnh đó, YHCT cho rằng sự rối loạn hệ thống của các tạng phủ trong cơ thể đặc biệt là can, tỳ và thận cũng có thể gây ra viêm. Chẳng hạn, can khí uất có thể gây viêm nhiễm tại các vùng như mắt, tai,...trong khi tỳ hư sinh thấp có thể dẫn đến viêm mãn tính như viêm dạ dày hoặc viêm khớp [23].

Điểm chung giữa đau và viêm trong YHCT là chúng đều bắt nguồn từ sự rối loạn khí huyết. Đau thường xuất hiện như một hậu quả của sự tắc nghẽn, trong khi viêm lại là kết quả của sự tích tụ tà khí hoặc đàm thấp trong cơ thể. Ví dụ, một người bị viêm khớp dạng thấp (chứng tý) không chỉ cảm thấy đau do khí huyết bị tắc nghẽn ở khớp mà còn có các biểu hiện viêm do thấp nhiệt tích tụ tại vị trí này. Điều này cho thấy đau và viêm không phải là những hiện tượng độc lập mà thường phối hợp, làm trầm trọng lẫn nhau nếu không được điều trị đúng cách.

YHCT đưa ra các nguyên tắc điều trị toàn diện, không chỉ tập trung vào việc giảm triệu chứng mà còn điều trị nguyên nhân để khôi phục sự cân bằng âm dương của cơ thể. Trong điều trị đau, ngoài việc loại bỏ ngoại tà (phong, hàn, thấp), phương pháp “hoạt huyết hành khí” được áp dụng để thông kinh hoạt lạc, giảm sự tắc nghẽn khí huyết. Xuyên khung thường được sử dụng để cải thiện sự vận hành của khí huyết, nhằm giải phóng sự ứ trệ tại các kinh mạch. Đối với viêm cấp tính, phương pháp “thanh nhiệt giải độc” là trọng tâm, giúp loại bỏ nhiệt tà, giảm sưng viêm, kết hợp với việc “trừ thấp hóa đàm” trong các trường hợp viêm mãn tính. Ngoài ra, YHCT còn chú trọng đến việc “phù chính khu tà”, tức là tăng cường sức đề kháng tự nhiên của cơ thể để đối phó với tà khí. Đối với những người có cơ thể suy nhược, các biện pháp bổ khí dưỡng huyết như dùng Đảng sâm, Cam thảo, Bạch linh cũng được áp dụng để nâng cao chính khí, từ đó ngăn ngừa tái phát.

Bài thuốc nghiên cứu Bại độc tán gia vị được nhóm nghiên cứu xây dựng có:

Khương hoạt vị cay, đắng, tính ấm, đi vào kinh Bàng quang, Thận; vị thuốc này khí mạnh mà tán, vị bạc đi lên, có thể phát hãn giải biểu, tán du phong, đầu phong ở kinh Túc thái dương Bàng Quang, dùng trong điều trị ngoại cảm phong hàn dẫn đến các chứng phát sốt, ghét lạnh, đau đầu, người đau; lại có thể khứ phong thấp, lợi quan tiết, chỉ thống, dùng trong điều trị phong hàn thấp xâm nhập vào cơ thể dẫn đến các khớp đau nhức, lưng vai đau mỏi, chuyên trị các chứng đau nửa người trên [45], [46]. Độc hoạt vị cay, đắng tính ấm, đi vào kinh Bàng quang, Thận; vị thuốc này trong thăng có giáng, có thể khứ phong thấp, tuyên tý chỉ thống, dùng trong điều trị phong thấp tý thống, lưng gối nặng mỏi, hai chân nặng nề đau nhức, vận động khó khăn; lại có thể phát biểu phạm mà khứ phong, thăng thấp chỉ thống, dùng trong điều trị ngoại cảm phong hàn hiệp thấp dẫn đến phát sốt, ghét lạnh, đau đầu, đau người, các khớp đau mỏi [45], [46]. Phối hợp hai vị thuốc này với nhau, một thăng một giáng, thông suốt kinh Thái dương Bàng quang, có tác dụng sơ phong tán hàn, trừ thấp thông tý, hoạt lạc chỉ thống; đóng vai trò làm quân trong bài thuốc.

Dây đau xương vị đắng, tính mát, có tác dụng khu phong trừ thấp, thư cân hoạt lạc [45], Cốt khí củ vị hơi đắng, tính mát, có tác dụng hoạt huyết thông kinh, chỉ thống, trừ phong thấp [45], cùng với Xuyên khung vị cay, đắng, tính ấm, có tác dụng hành khí hoạt huyết, khu phong chỉ thống, thông khắp tứ chi đóng vai trò làm thần dược [45], [46].

Đẳng sâm vị ngọt, tính bình, có tác dụng bổ tỳ, kiện vị, ích khí, sinh tân dịch, chỉ khát [45], [46]. Bạch linh vị ngọt, tính bình, có tác dụng thẩm thấp, kiện tỳ [45]. Tiền hồ vị cay, đắng, tính mát, có tác dụng thanh phế chỉ khái, giáng khí trừ đàm, tuyên tán phong nhiệt [45]. Sài hồ vị cay, đắng, tính hơi lạnh, có tác dụng tuyên tán phong nhiệt, sơ can giải uất, minh mục, kiện tỳ, bổ trung ích khí [45]. Cát cánh vị cay, đắng, tính ấm, có tác dụng ôn hóa hàn đàm, bài nùng, lợi hầu họng [45]. Chỉ xác vị cay, đắng, tính mát, có tác dụng phá khí hóa đàm, tiêu tích, giải độc trừ phong [45]. Lá khôi vị chua, tính lạnh, có tác dụng sơ can, giải uất [47]. Ô tặc cốt vị mặn, tính ấm, có tác dụng thông huyết mạch, khứ hàn thấp, cầm máu. Tất cả các dược liệu này cùng nhau đóng vai trò tá dược [47].

Cam thảo vị ngọt, tính bình, quy tâm, phế, tỳ, vị kinh và thông 12 kinh, có tác dụng bổ Tỳ ích khí, thanh nhiệt giải độc, khứ đàm chỉ khái, hoãn cấp chỉ thống, điều hòa các vị thuốc, đóng vai trò sứ dược [45], [46].

Như vậy, bài thuốc Bại độc tán gia vị với việc kết hợp các vị thuốc khứ phong, trừ thấp để đuổi ngoại tà và các vị thuốc ích khí trợ dương để giúp cơ thể nâng cao chính khí, phù hợp với quan điểm điều trị chứng tý trong YHCT và tương xứng với kết quả nghiên cứu chống viêm, giảm đau trên thực nghiệm.

KẾT LUẬN

5.1. Kết luận về độc tính cấp của bài thuốc Bại độc tán gia vị

- Chưa xác định được LD₅₀ trên chuột nhắt trắng của Bại độc tán gia vị trên đường uống.
- Bại độc tán gia vị không có biểu hiện độc tính cấp ở liều 100ml dung dịch đậm đặc/kg, tương ứng 2 thang/kg thể trong chuột.
- Bại độc tán gia vị ở liều gấp 8,3 lần liều dùng dự kiến trên người nhưng không có độc tính cấp trên chuột nhắt, theo đường uống (Tính người lớn trưởng thành 50 kg, hệ số ngoại suy trên chuột nhắt 12, liều tối đa 1 thang/ngày/người).

5.2. Kết luận về tác dụng giảm đau, chống viêm của bài thuốc Bại độc tán gia vị

Kết quả nghiên cứu tác dụng giảm đau, chống viêm của Bại độc tán gia vị trên các mô hình thực nghiệm cho thấy:

- *Tác dụng giảm đau*: Bại độc tán gia vị không thể hiện tác dụng giảm đau trung ương trên mô hình mâm nóng. Tác dụng giảm đau ngoại vi liên quan đến viêm của sản phẩm thử nghiệm được thể hiện rõ hơn trên các mô hình gây quặn đau bằng acid acetic và mô hình Randall-Selitto.
- + *Mô hình acid acetic*: Giảm tổng số cơn quặn đau trong 30 phút, số cơn quặn đau bắt đầu giảm ngay từ khoảng thời gian 5 phút đầu sau khi tiêm màng bụng acid acetic, và mức giảm đáng kể này tiếp tục được duy trì đến 15 phút sau khi tiêm màng bụng acid acetic ở lô Bại độc tán gia vị liều cao.
- + *Mô hình Randall-Selitto*: Tăng ngưỡng chịu đau ở bàn chân bị viêm so với lô đối chứng, tác dụng giảm đau thể hiện rõ rệt nhất tại thời điểm 60 phút sau khi uống thuốc thử.
- *Tác dụng chống viêm cấp*: Bại độc tán gia vị thể hiện xu hướng làm giảm độ tăng thể tích chân chuột trên mô hình gây phù chân chuột; giảm thể tích và số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm trên mô hình gây viêm màng bụng.

- *Tác dụng chống viêm mạn:* Bại độc tán gia vị liều cao thể hiện tác dụng chống viêm mạn rõ rệt thông qua khả năng làm giảm trọng lượng khối u hạt ngay sau khi được bóc tách và sau khi đã sấy khô ở nhiệt độ 60°C trong 18 giờ.
- *Tác dụng chống viêm thông qua tuyến ức:* Bại độc tán gia vị không làm thay đổi trọng lượng tuyến ức so với chuột ở lô chứng sinh học.

KIẾN NGHỊ

- Dựa trên kết quả thu thập được trên đề tài của chúng tôi, nhóm nghiên cứu kiến nghị sử dụng bài thuốc trên lâm sàng sau khi thông qua Hội đồng y đức để đánh giá tác dụng chống viêm, giảm đau của bài thuốc trên bệnh nhân.
- Nghiên cứu dạng bào chế phù hợp để đưa vào sử dụng, thuận tiện trên lâm sàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ môn Miễn dịch - Sinh lý bệnh - Trường Đại học Y Hà Nội (2023)**. Sinh lý bệnh quá trình viêm. *Sinh lý bệnh và miễn dịch*. NXB Y học, tr. 129-140.
2. **Turner J.A. and Arendt-Nielsen L. (2020)**. Four decades later: what's new, what's not in our understanding of pain. *PAIN*, **161(9)**, 1943.
3. **Vũ Đình Hùng, Nguyễn Đình Khoa (2022)**. *Bệnh học những bệnh cơ xương khớp thường gặp*. NXB Y học, tr. 375-385.
4. **WHO (1999)**. Indicators for monitoring national drug policies: A practical manual, second edition. 162–163.
5. **Bộ môn Dược lý (2018)**. *Dược lý học lâm sàng*. Nhà xuất bản Y học, tr. 169-183.
6. **Viện Y học cổ truyền Quân đội (2013)**. *Một số chuyên đề nội khoa Y học cổ truyền*. NXB Quân đội, tr. 240-274.
7. **Ansar W. and Ghosh S. (2016)**. Inflammation and Inflammatory Diseases, Markers, and Mediators: Role of CRP in Some Inflammatory Diseases. *Biology of C Reactive Protein in Health and Disease*. Springer India, New Delhi, 67–107.
8. **Ahmed A.U. (2011)**. An overview of inflammation: mechanism and consequences. *Front Biol*, **6(4)**, 274–281.
9. **Bộ Y tế (2016)**. *Dược lý học*. Nhà xuất bản giáo dục, tr. 128-162.
10. **Bộ Y tế (2012)**. *Dược lý học tập II*. Nhà xuất bản Y học, tr. 264-277.
11. **Bộ Y tế (2023)**. *Sinh lý học*. Nhà xuất bản Y học, tr. 401-403.
12. **Hall J.E. (2016)**. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, Jordanian Edition E-Book*. Elsevier Health Sciences, 1170.
13. **Duarte N.M., Garcia-Pedraza J.A., and Santos M.E. (2022)**. Pain overview: classification, conceptual framework, and assessment. *ATHENA Research Book, Volume 1, 1*, 295–302.
14. **Loeser J.D. and Melzack R. (1999)**. Pain: an overview. *The Lancet*, **353(9164)**, 1607–1609.

15. **Allegri M., Clark M.R., Andrés J.D. et al. (2012).** Acute and chronic pain: where we are and where we have to go. *MINERVA ANESTESIOLOGICA*, **78(2)**, 222–235.
16. **Krau S.D. and Overstreet M. (2017).** *Pain Management, An Issue of Critical Nursing Clinics*. Elsevier Health Sciences, 161.
17. **Bourne S., Machado A.G., and Nagel S.J. (2014).** Basic Anatomy and Physiology of Pain Pathways. *Neurosurgery Clinics*, **25(4)**, 629–638.
18. **Dubin A.E. and Patapoutian A. (2010).** Nociceptors: the sensors of the pain pathway. *J Clin Invest*, **120(11)**, 3760–3772.
19. **Dinakar P. and Stillman A.M. (2016).** Pathogenesis of Pain. *Seminars in Pediatric Neurology*, **23(3)**, 201–208.
20. **Bộ môn sinh lý học - Trường Đại học Y Hà Nội (1996).** Sinh lý đau. *Chuyên đề sinh lý học tập 1*. Nhà xuất bản Y học, tr. 138-152.
21. **Collins J. (2012).** Oxford Handbook of Pain Management. *Anaesthesia*, **67(3)**, 341–341.
22. **Breivik H., Borchgrevink P.C., Allen S.M. et al. (2008).** Assessment of pain. *Br J Anaesth*, **101(1)**, 17–24.
23. **Trần Quốc Bảo (2020).** *Bệnh học nội khoa y học cổ truyền và ứng dụng lâm sàng*. Nhà xuất bản Y học, tr. 661-672.
24. **Hoàng Bảo Châu (2012).** *Kim quĩ bệnh học*. Nhà xuất bản Y học, tr. 39-43.
25. **Khoa Y học cổ truyền - Trường đại học Y Hà Nội (2006).** *Kim quĩ yếu lược*. Nhà xuất bản Y học, tr. 478-485.
26. **Khoa Y học cổ truyền - Trường Đại học Y Hà Nội (2006).** *Chuyên đề nội khoa y học cổ truyền*. Nhà xuất bản Y học, tr. 478-485.
27. **Nguyễn Nhược Kim (2015).** *Vai trò của Y học cổ truyền và kết hợp Y học hiện đại trong điều trị một số bệnh xương khớp mạn tính*. Nhà xuất bản Y học, tr. 22-54.
28. **Vũ Bình Dương, Nguyễn Hoàng Ngân (2015).** Tác dụng chống viêm, giảm đau của cao lỏng Kiện khớp tiêu thống trên động vật thực nghiệm. *4*, 42–49.

29. **Lê Thị Hải Yến, Nguyễn Thị Thanh Hà, Nguyễn Thị Nga và cộng sự. (2017).** Nghiên cứu tác dụng chống viêm, giảm đau của cao lỏng chiết từ cây an xoa (*Helicteres hirsuta* Lour.) trên chuột nhắt thực nghiệm. *Tạp chí Dược học*, **57(8)**, 56–59.
30. **Nguyễn Thị Thanh Hà, Trần Quỳnh Trang, Phạm Thị Vân Anh và cộng sự. (2022).** 11. Tác dụng giảm đau của TD0015 trên thực nghiệm. *TCNCYH*, **157(9)**, 90–97.
31. **Tô Lê Hồng, Phạm Quốc Sự, Phạm Thị Vân Anh và cộng sự. (2023).** Nghiên cứu tác dụng giảm đau và chống viêm của cao lỏng Cốt thống tuệ tỉnh trên thực nghiệm. *TCNCYH*, **167(6)**, 33–42.
32. **施旭光, 朱伟, 黄兆胜 (2006).** 黄芪桂枝五物汤及其配伍对佐剂性关节炎大鼠的抗炎、抗氧化作用研究-【维普期刊官网】-中文期刊服务平台. 3–5.
- Thi Húc Quang và cộng sự (2006).** *Nghiên cứu tác dụng chống viêm, chống oxy hóa của Hoàng kỳ quế chi ngũ vật thang trên mô hình chuột cống trắng gây viêm khớp thực nghiệm*, *Tạp chí Dược lý và lâm sàng*, 22 (3), 3-5. 75.
33. **韩岚 许钊 章小兵 史俊 戴敏 彭代银 刘青云 (2011).** 桃红四物汤活血化瘀作用的实验研究. *ahzy*, (1), 36–38.
- Hàn Lam và cộng sự (2011).** *Nghiên cứu tác dụng hoạt huyết hóa ứ của bài thuốc Đào hồng tứ vật thang trên động vật thực nghiệm*, *Tạp chí học viện trung y dược An Huy*, 26 (1), 36-38.
34. **Chen Y., Li J., Li Q. et al. (2016).** Du-Huo-Ji-Sheng-Tang Attenuates Inflammation of TNF-Tg Mice Related to Promoting Lymphatic Drainage Function. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2016(1)**, 7067691.
35. **Đỗ Trung Đàm (2014).** *Phương pháp xác định độc tính của thuốc*. Nhà xuất bản Y học, tr. 101-112.

36. **Winter C.A., Risley E.A., and Nuss G.W. (1962).** Carrageenin-Induced Edema in Hind Paw of the Rat as an Assay for Antiinflammatory Drugs. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, **111(3)**, 544–547.
37. **Hunskar S. and Hole K. (1987).** The formalin test in mice: dissociation between inflammatory and non-inflammatory pain. *PAIN*, **30(1)**, 103.
38. **Viện Dược liệu - Bộ Y tế (2006).** *Phương pháp nghiên cứu tác dụng dược lý của thuốc từ dược thảo*, Nhà xuất bản Khoa học kỹ thuật.
39. **Patel M (2012).** In vivo animal models in preclinical evaluation of anti-inflammatory activity- a review. .
40. **Gunn A., Bobeck E.N., Weber C. et al. (2011).** The Influence of Non-Nociceptive Factors on Hot-Plate Latency in Rats. *The Journal of Pain*, **12(2)**, 222–227.
41. **Baker A.K., Hoffmann V.L.H., and Meert T.F. (2002).** Dextromethorphan and ketamine potentiate the antinociceptive effects of μ - but not δ - or κ -opioid agonists in a mouse model of acute pain. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **74(1)**, 73–86.
42. **Đỗ Trung Đàm (2017).** *Thuốc giảm đau chống viêm và các phương pháp nghiên cứu tác dụng dược lý*. Nhà xuất bản Y học, tr. 335-526.
43. **Franz Jakob Hock (2016).** Chapter H: Analgesic, anti-inflammatory, and anti-pyretic activity. *Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays*. 4, Springer, 983–1116.
44. **Khoa Y học cổ truyền - Trường Đại học Y Hà Nội (2005).** Bài giảng y học cổ truyền. 4, Nhà xuất bản Y học, 293.
45. **Bộ môn Dược học cổ truyền – Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh (2023).** *Thuốc y học cổ truyền tập 1*, Nhà xuất bản Y học.
46. **Nguyễn Mạnh Tuyên (2023).** *Dược lý dược cổ truyền*, Nhà xuất bản Y học.
47. **Đỗ Tất Lợi (2022).** *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*, Nhà xuất bản Y học.
48. **Đỗ Trung Đàm (2001).** Phương pháp ngoại suy liệu có hiệu quả tương đương giữa người và động vật thí nghiệm. 7.

49. **World Health Organization (2000)**. Working group on the safety and efficacy of herbal medicine. *Report of regional office for the western pacific of the World Health Organization*. .
50. **Pacific W.H.O.R.O. for the W. (1992)**. Research guidelines for evaluating the safety and efficacy of herbal medicines. .
51. Cục Khoa học Công nghệ và Đào tạo, Bộ Y tế Quyết định số 141/QĐ-K2ĐT về việc Ban hành Tài liệu chuyên môn “Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu” ngày 27 tháng 10 năm 2015 của Cục trưởng Cục KHCN&ĐT. .
52. **Małgorzata Zygmunt, Marietta Ślusarczyk, Agnieszka Jankowska et al. (2022)**. Evaluation of analgesic and anti-inflammatory activity of purine-2,6-dione-based TRPA1 antagonists with PDE4/7 inhibitory activity. *Pharmacol Rep*, **74**, 982–997.
53. **Fayez N., Khalil W., Abdel-Sattar E. et al. (2023)**. In vitro and in vivo assessment of the anti-inflammatory activity of olive leaf extract in rats. *Inflammopharmacol*, **31(3)**, 1529–1538.
54. **Griswold D.E., Marshall P.J., Webb E.F. et al. (1987)**. SK&F 86002: A structurally novel anti-inflammatory agent that inhibits lipoxygenase- and cyclooxygenase-mediated metabolism of arachidonic acid. *Biochemical Pharmacology*, **36(20)**, 3463–3470.
55. **Santos J.M.M., Tatsuo M.A.K.F., Turchetti-Maia R.M.M. et al. (2004)**. Leukocyte Recruitment to Peritoneal Cavity of Rats Following Formalin Injection: Role of Tachykinin Receptors. *Journal of Pharmacological Sciences*, **94(4)**, 384–392.
56. **Meier R., Schuler W., and Desaulles P. (1950)**. Zur Frage des Mechanismus der Hemmung des Bindegewebswachstums durch Cortisone. *Experientia*, **6(12)**, 469–471.
57. **Turner R. (2013)**. *Screening Methods in Pharmacology*, Elsevier.
58. **Meshram G.G., Kumar A., Rizvi W. et al. (2016)**. Evaluation of the anti-inflammatory activity of the aqueous and ethanolic extracts of the leaves of

Albizzia lebbek in rats. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, **6(2)**, 172–175.

59. **Arai, I., Tsuji, M., Saito, S., & Takeda, H. (2023).** Experimental Study: Interleukin-31 Augments Morphine-Induced Antinociceptive Activity and Suppress Tolerance Development in Mice. *International journal of molecular sciences*, **24(22)**, 16548.
60. **H.Gerhard Vogel (2008).** *Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays*, Springer.
61. **Bemidinezhad A., Zojaji S.A., Taraz Jamshidi S. et al. (2023).** Evaluation of acute, subacute, and subchronic toxicity of a hepatoprotective herbal formulation. *Toxicol Rep*, **11**, 452–459.
62. **Kong Q., Niu Y., Feng H. et al. (2024).** Ligusticum chuanxiong Hort.: a review of its phytochemistry, pharmacology, and toxicology. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **76(11)**, 1404–1430.
63. **Gao S.-M., Liu J.-S., Wang M. et al. (2018).** Traditional uses, phytochemistry, pharmacology and toxicology of *Codonopsis*: A review. *Journal of Ethnopharmacology*, **219**, 50–70.
64. **Osafo N., Agyare C., Obiri D.D. et al. (2017).** Mechanism of Action of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs*. IntechOpen.
65. **Festing M.F.W. and Altman D.G. (2002).** Guidelines for the Design and Statistical Analysis of Experiments Using Laboratory Animals. *ILAR Journal*, **43(4)**, 244–258.
66. **Giraldelo C.M.M., Zappellini A., Muscará M.N. et al. (1994).** Effect of arginine analogues on rat hind paw oedema and mast cell activation in vitro. *European Journal of Pharmacology*, **257(1)**, 87–93.
67. **Patel M.D. and Gowda S. (2012).** In Vivo Animal Models in Preclinical Evaluation of Anti-Inflammatory Activity-A Review. .

68. **Ye Z., Li Y., She Y. et al. (2022).** Renshen Baidu powder protects ulcerative colitis via inhibiting the PI3K/Akt/NF- κ B signaling pathway. *Front Pharmacol*, **13**.
69. **Zhang W. (2017).** Brief Description of the Difference between Ginseng and Codonopsis. Atlantis Press.
70. **Subhuti Dharmananda et al. (2002).** The Nature of Ginseng: From Traditional Use to Modern Research. *Journal of the American Botanical Council*, **54(01)**, 34-51.
71. **Xiong H., Ding X., Wang H. et al. (2019).** Tibetan medicine Kuan-Jin-Teng exerts anti-arthritic effects on collagen-induced arthritis rats via inhibition the production of pro-inflammatory cytokines and down-regulation of MAPK signaling pathway. *Phytomedicine*, **57**, 271–281.
72. **Zheng J.-L., Wang X., Song Z. et al. (2023).** Network pharmacology and molecular docking to explore Polygoni Cuspidati Rhizoma et Radix treatment for acute lung injury. *World J Clin Cases*, **11(19)**, 4579–4600.
73. **Bộ Y tế (2017).** *Dược điển Việt Nam V*. Nhà xuất bản Y học, 1217, 1243.
74. **Inaltekin A. and Kivrak Y. (2021).** Evaluation of the effect of vortioxetine on pain threshold by hot-plate test in mice. *Archives of Neuropsychiatry*.
75. **Okuyama E., Nishimura S., Ohmori S. et al. (1993).** Analgesic Component of Notopterygium incisum TING. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, **41(5)**, 926–929.
76. **Chen Y.-F., Tsai H.-Y., and Wu T.-S. (2007).** Anti-Inflammatory and Analgesic Activities from Roots of Angelica pubescens. *Planta Medica*, **61**, 2–8.
77. **Ahmadimoghaddam D., Zarei M., Mohammadi S. et al. (2021).** *Bupleurum falcatum* L. alleviates nociceptive and neuropathic pain: Potential mechanisms of action. *Journal of Ethnopharmacology*, **273**, 113990.
78. **Nguyễn Bá Tĩnh (2015).** *Tuệ Tĩnh toàn tập*. Nhà xuất bản Y học, tr. 147-170.
79. **Hoàng Bảo Châu và Trần Thúy (1996).** *Tài liệu nghiên cứu biên dịch về Linh Khu*. Nhà xuất bản Y học, tr. 174-176.

PHỤ LỤC 1

DANH MỤC CÁC VỊ DƯỢC LIỆU TRONG BÀI THUỐC “BẠI ĐỘC TÁN GIA VỊ”

1. Khương hoạt

Tên khoa học: *Rhizoma et Radix Notopterygii*.

Bộ phận dùng: là rễ phơi khô của cây Khương hoạt (*Notopterygium incisum* Ting ex H. T. Chang hoặc *Notopterygium forbesii* Bois.), họ Hoa tán (Apiaceae).



Thành phần hóa học: Coumarin (imperatorin), alkaloid, phenol, daucosterol.

Tác dụng dược lý: Kháng viêm, kháng khuẩn (ức chế trực khuẩn, vi khuẩn lao), hạ sốt, giảm đau, chống loạn nhịp tim, giúp tăng lưu lượng máu và dinh dưỡng đến cơ tim, chống thiếu máu cơ tim, lợi tiểu.

Tính vị: vị cay, đắng, tính ấm.

Công dụng: phát tán phong hàn, phong thấp, chỉ thống.

Chủ trị: viêm khớp mạn, đau dây thần kinh, đau các cơ do lạnh, cảm lạnh gây đau nhức các khớp, đau mình.

Liều dùng: 4-12 g/24 giờ.

2. Độc hoạt

Tên khoa học: *Radix Angelica pubescentis*.

Bộ phận dùng: là rễ phơi khô của cây Độc hoạt (*Angelica pubescens* Maxim), họ Hoa tán (Apiaceae).



Thành phần hóa học: ostol, xanthotoxin, bergaten, angelol và angelical,...

Tác dụng dược lý: chống viêm, giảm đau; chống kết tập tiểu cầu và chống huyết khối; chống co thắt, chống lão hóa và tác dụng lên hệ tim mạch. Xanthotoxin tiêm bắp trên chuột cống có giá trị LD50 là 160mg/kg TT. Xanthotoxin 200-300 mg/kg TT có thể gây ra tình trạng đục tế bào gan chuột lang, biến tính chất béo và hoại tử xuất huyết

cấp tính, thận sung huyết nặng (heperemia), đi tiểu ra máu. Sử dụng dịch chiết nước Độc hoạt điều trị viêm phế quản, có thể có các phản ứng bất lợi như tê lưỡi, buồn nôn, nôn và đau dạ dày.

Tính vị: vị cay, đắng, tính ấm.

Công dụng: trừ phong thấp, phong hàn, chỉ thống.

Chủ trị: đau do phong hàn thấp, đau khớp, đau dây thần kinh, đau từ lưng gối, đau đầu (thiếu âm phục phong đầu thống).

Liều dùng: 6-12 g/24 giờ.

3. Xuyên khung

Tên khoa học: *Rhizoma Ligustici wallichii*.

Bộ phận dùng: là thân rễ phơi hay sấy khô của cây Xuyên khung (*Ligusticum wallichii* Franch.), họ Hoa tán (Apiaceae).



Thành phần hóa học: Tinh dầu, alcaloid, hợp chất phenol, acid hữu cơ.

Tác dụng dược lý: tác dụng kháng khuẩn đối với thương hàn, phó thương hàn, ly Sonner,...; giãn mạch, cải thiện vi tuần hoàn; chống thiếu máu cơ tim, chống thiếu máu não, chống hình thành huyết khối; kích thích cơ trơn;...

Tính vị: vị cay, đắng, tính ấm.

Công dụng: hành khí hoạt huyết, khu phong chỉ thống.

Chủ trị: đau khớp do lạnh, đau các khớp do phong thấp, điều kinh, kinh nguyệt không đều, bế kinh đau bụng, ngực bụng đầy trướng, nhức đầu, cảm mạo, phong tê thấp, đau dạ dày, phụ nữ sau khi sinh bị rong huyết.

Liều dùng: 4-12 g/24 giờ.

4. Đẳng sâm

Tên khoa học: *Radix Codonopsis*

Bộ phận dùng: Rễ của cây Đảng sâm khi hái vào mùa đông, rửa sạch, cắt lát, cắt bỏ đầu rễ và rễ con, phân loại rễ to nhỏ để riêng, phơi nắng nhẹ hoặc sấy ở nhiệt độ thấp cho đến hơi khô, làm cho mềm rồi lại tiếp tục phơi hoặc sấy nhẹ đến khi khô hẳn.



Thành phần hóa học: đường, saponin, alcaloid, vitamin và protein

Tác dụng dược lí: tăng miễn dịch, tăng hoạt hóa thần kinh, chống lão hóa, bảo vệ niêm mạc dạ dày, kháng khuẩn, kháng viêm, long đờm, giảm ho, hạ đường huyết.

Tính vị: vị ngọt, tính bình.

Công dụng: bổ tỳ, kiện vị, ích khí, sinh tân dịch, chỉ khát.

Chủ trị: tỳ vị suy kém, phế khí hư nhược, kém ăn, đại tiện lỏng, mệt mỏi, khát nước, ốm lâu cơ thể suy nhược, lòi dom, sa tử cung, rong huyết, thiếu máu, vàng da.

Liều dùng: 8-20 g/24 giờ.

5. Bạch linh

Tên khoa học: *Poria*

Bộ phận dùng: Thở quả nấm đào lên, rửa sạch, phơi khô, dùng phần bên trong, màu trắng của nấm Phục linh mọc ký sinh trên rễ một số loài Thông.



Thành phần hóa học: pachymoza, glucoza, fructoza và chất khoáng, Pachyman, axit pachimic C, axit tumolosic, ergosterol, cholin, histidin và rất ít men proteaza.

Tác dụng dược lí: Kháng viêm trên viêm khớp dạng thấp, vẩy nến, kháng khuẩn và giảm hen phế quản, tăng cường phản ứng miễn dịch, ức chế một số dòng tế bào ung thư.

Tính vị: vị ngọt, tính bình.

Công dụng: lợi niệu thẩm thấp, kiện tỳ, an thần.

Chủ trị: làm thuốc bổ chữa suy nhược, chóng mặt, di mộng tinh, lợi tiểu chữa phù thũng, bụng đầy chướng, tiêu chảy, tỳ hư, ăn kém, an thần, chân tĩnh, chữa mất ngủ.

Liều dùng: 4-20 g/24 giờ.

6. Tiền hồ

Tên khoa học: *Radix Peucedani*

Bộ phận dùng: Rễ đã phơi hay sấy khô của cây Tiền hồ (*Peucedanum decursivum* Maxim), hoặc cây Tiền hồ hoa trắng (*Peucedanum praeruptorum* Dunn.).



Thành phần hóa học: Coumarin, glycosid (nodakenin), tinh dầu, tannin, đường.

Tác dụng dược lí: kháng khuẩn, kháng viêm, hạ sốt, chống oxy hóa, chống kết tập tiểu cầu, hạ đường huyết, bảo vệ tim mạch và thần kinh,...

Tính vị: vị cay, đắng, tính mát.

Công dụng: thanh phế chỉ khái, giáng khí trừ đàm, tuyên tán phong nhiệt.

Chủ trị: trị ho, sốt, đau đầu do ngoại cảm phong nhiệt.

Liều dùng: 4-12 g/24 giờ.

7. Sài hồ

Tên khoa học: *Radix Bupleuri chinensis*.

Bộ phận dùng: Rễ đã phơi hay sấy khô của cây Sài hồ (*Bupleurum chinense* DC.), họ Hoa tán (Apiaceae).



Thành phần hóa học: Tinh dầu, saponin triterpenoid, polyacetylen, flavonoid, lignan, acid béo và sterol.

Tác dụng dược lí: Kháng viêm, chống ung thư, hạ sốt, kháng khuẩn, kháng virus, bảo vệ gan, bảo vệ thần kinh và điều hòa miễn dịch. Tuy nhiên, khi sử dụng ở liều cao và lâu dài cũng có thể dẫn đến ngộ độc gan.

Tính vị: vị cay, đắng, tính hơi lạnh.

Công dụng: Tuyên tán phong nhiệt, sơ can giải uất, minh mục, kiện tỳ, bổ trung ích khí.

Chủ trị: sốt cao do cảm, hàn nhiệt vãng lai, can khí uất trệ gây hoa mắt chóng mặt, ngực sườn đầy tức.

Liều dùng: 4-12 g/24 giờ.

8. Cát cánh

Tên khoa học: *Radix Platycodi grandiflori*.

Bộ phận dùng: Rễ đã phơi hay sấy khô của cây Cát cánh (*Platycodi grandiflorum* (Jacq.) A.D.C).

Thành phần hóa học: Saponin, flavonoid, đường.

Tác dụng dược lí: Kháng khuẩn (ức chế *S.aureus*, *B.mycoides*, *D.pneumonia*), kháng viêm, tăng miễn dịch, kháng khối u, chống oxy hóa, hạ đường huyết, chống béo phì, bảo vệ gan và hệ tim mạch.

Tính vị: vị cay, đắng, tính ấm.

Công dụng: Ôn hóa hàn đàm, bài nùng, lợi hầu họng.

Chủ trị: hầu họng sưng đau, viêm họng, viêm amidan, khàn tiếng.

Liều dùng: 4-12 g/24 giờ.



9. Chỉ xác

Tên khoa học: *Fructus Aurantii*.

Bộ phận dùng: Quả bánh tẻ chưa chín đã bỏ đôi, phơi hay sấy khô của cây Cam chua (*Citrus aurantium* L.) hoặc cây Cam ngọt (*Citrus sinensis* (L.) Osbeck).

Thành phần hóa học: Flavonoid, alcaloid, saponin.

Tác dụng dược lí: Kháng khuẩn (ức chế *S.aureus*, *B.mycoides*, *D.pneumonia*), kháng viêm, tăng miễn dịch, kháng khối u, chống oxy hóa, hạ đường huyết, chống béo phì, bảo vệ gan và hệ tim mạch.

Tính vị: vị cay, đắng, tính mát.

Công dụng: Phá khí hóa đàm, tiêu tích, giải độc trừ phong, sáp niệu.

Chủ trị: Đàm ẩm ngưng trệ gây tức ngực khó thở, thực tích gây trướng bụng, buồn nôn, tuần hoàn huyết dịch trì trệ gây ngứa ngoài da, tiểu tiện khó cầm.

Liều dùng: 4-12 g/24 giờ.



10. Cam thảo

Tên khoa học: *Radix et Rhizoma Glycyrrhiza*.

Bộ phận dùng: Rễ và thân rễ còn vỏ hoặc đã cạo lớp bên, được phơi khô hay sấy khô của ba loài Cam thảo (*Glycyrrhiza glabra* L, hoặc *G. uralensis* Fisch., hoặc *G. Inflata* Bat.).



Thành phần hóa học: Saponin (glycyrrhizin), flavonoid (liquiritigenin, liquiritin), đường (glucose, saccarose).

Tác dụng dược lí: Điều hòa miễn dịch, long đờm, lợi tiểu, giải độc, chống đông máu, kháng khuẩn, kháng viêm, giảm đau, hạ đường huyết, tăng cường trí nhớ, chống oxy hóa, bảo vệ gan, chống loét tiêu hóa.

Tính vị: vị ngọt, tính bình.

Công dụng: Bổ tỳ ích khí, hóa đàm chỉ khái, hoãn cấp chỉ thống, giải độc, điều hòa các vị thuốc.

Chủ trị: Tỳ vị hư nhược, viêm họng cấp, mạn tính, viêm amidan hoặc ho nhiều đờm, giảm đau dạ dày, mụn nhọt, sưng đau, ung thũng.

Liều dùng: 4-12 g/24 giờ.

11. Dây đau xương

Tên khoa học: *Caulis Tinospora sinensis* Merr.
(*Tinospora tomentosa* Miers, *Tinospora malabarica* Miers, *Menispermum malabarilum* Lamk)



Bộ phận dùng: Toàn thân cả lá

Thành phần hóa học: Alcaloid, glucosid phenolic, dinorditerpenglucosid.

Tác dụng dược lí: Nghiên cứu trên thực nghiệm cho thấy Dây đau xương có tác dụng ức chế hoạt tính gây co thắt cơ trơn của histamin và acetylcholin trong ruột cô lập. Dây đau xương có ảnh hưởng trên huyết áp động vật thí nghiệm, có tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương biểu hiện trên các hiện tượng quan sát bên ngoài của động vật, có tác dụng hiệp đồng với thuốc ngủ, tác dụng an thần và lợi tiểu.

Tính vị: vị đắng, tính mát.

Công dụng: khu phong trừ thấp, thư cân hoạt lạc.

Chủ trị: đau nhức xương do phong thấp.

Liều dùng: 8-12 g/24 giờ.

12. Cốt khí củ

Tên khoa học: *Rhizoma Reynoutriae japonicae*
(*Rhizoma Polygoni cuspidati*)

Bộ phận dùng: rễ phơi hay sấy khô của cây Cốt khí (*Reynoutriae japonica* Houtt., Syn. *Polygonum cuspidatum* Sieb. et Zucc.), họ Rau răm (Polygonaceae).



Thành phần hóa học: Stilben (polydatin), antraglycosid (emodin), polyphenol (resveratrol).

Tác dụng dược lý: kháng viêm, điều hòa tim mạch, bảo vệ tế bào thần kinh, chống oxy hóa, bảo vệ thận và gan.

Tính vị: vị hơi đắng, tính mát

Công dụng: Hoạt huyết thông kinh, chỉ thống, trừ phong thấp.

Chủ trị: viêm khớp, đầu gối và mu bàn chân sưng đỏ đau nhức, viêm gan cấp tính, sưng gan, đau bụng do bế kinh, đau bụng kinh nguyệt.

Liều dùng: 8-16 g/24 giờ.

13. Lá khô

Tên khoa học: *Folium Ardisiae*

Bộ phận dùng: lá cây khô (*Ardisia sylvestris* Pitard) phơi hay sấy khô.



Thành phần hóa học: ít tanin và glucozit..

Tác dụng dược lý: Làm giảm độ axit của dịch dạ dày khi. Làm giảm nhu động ruột cô lập của thỏ. Làm yếu sự co bóp của tim. Có tác dụng làm giảm hoạt động tự nhiên của chuột thí nghiệm.

Tính vị: vị chua, tính lạnh.

Công dụng: Sơ can, giải uất.

Chủ trị: viêm loét dạ dày tá tràng, đau vùng thượng vị, bụng đầy chướng, ợ hơi, ợ chua.

Liều dùng: 4-12 g/24 giờ.

14. Ô tặc cốt

Tên khoa học: *Os Sepiae*

Bộ phận dùng: mai rửa sạch, phơi khô của con mực nang hay mực ván (*Sepia esculenta* Hoyle), hoặc của con mực ống, mực com (*Sepia andreana*) cùng họ Mực (*Sepiidae*), nhưng chủ yếu là mực nang hay mực ván vì mực com hay mực ống có mai nhỏ.



Thành phần hóa học: Muối canxi cacbonat, canxi photphat, muối natri clorua, các chất hữu cơ và chất keo.

Tác dụng dược lý: Có tác dụng cầm máu do có chứa pectin. Ngoài ra thành phần này còn có khả năng bảo vệ vết loét dạ dày, thúc đẩy quá trình đông máu và hạn chế xuất huyết cơ quan tiêu hóa. Hỗ trợ sửa chữa các khiếm khuyết trong cấu trúc xương và thúc đẩy quá trình phục hồi, tái tạo tế bào xương tổn thương. Acid cacbonat có khả năng trung hòa acid dạ dày. Từ đó cải thiện các triệu chứng do dạ dày tăng tiết dịch vị quá mức. Có khả năng hấp thụ chất nhầy và vi khuẩn gây hại.

Tính vị: vị mặn, tính ấm.

Công dụng: Thông huyết mạch, khử hàn thấp, cầm máu.

Chủ trị: thổ huyết, máu cam, đại trường hạ huyết, phụ nữ băng huyết, xích bạch đới, kinh bế mất mồi.

Liều dùng: 4-12 g/24 giờ.

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam

BỘ MÔN DƯỢC LÝ

Độc lập – Tự do – Hạnh phúc



**NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH CẤP CỨU CỦA
BẠY ĐỘC TÁN GIA VỊ
TRÊN THỰC NGHIỆM**

Nơi tiến hành nghiên cứu: Bộ môn Dược lý

Trường Đại học Y Hà Nội

Thời gian nghiên cứu: 10-11/2024

HÀ NỘI - 2024

I. NGUYÊN LIỆU, ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

1.1. Thuốc nghiên cứu:

- Tên thuốc: Bại độc tán gia vị (viết tắt là BĐT)
- Dạng bào chế: Thuốc sắc Quy cách đóng gói: Túi 150 mL
- Thành phần:
- Liều dùng dự kiến trên người:

1 thang \approx 150 g dược liệu (2 túi 150 ml)/ngày.

- Chuẩn bị mẫu làm nghiên cứu:

Lấy 600 ml cô cách thủy thu được 100 ml vừa đủ. Như vậy 1 thang tương ứng 50 ml dung dịch đậm đặc. Đây là dung dịch đậm đặc có thể cho chuột nhắt trắng uống bằng kim chuyên dụng. Dung dịch đậm đặc này dùng để nghiên cứu độc tính cấp và xác định LD₅₀ của Bại độc tán gia vị.

1.2. Đối tượng nghiên cứu

Chuột nhắt trắng chủng *Swiss*, cả 2 giống, khoẻ mạnh, trọng lượng 25 – 30g do Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương cung cấp.

Chuột được nuôi trong phòng thí nghiệm của Bộ môn Dược lý 5-10 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu bằng thức ăn chuẩn dành riêng cho chuột (do Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương cung cấp), uống nước tự do.

1.3. Máy móc phục vụ nghiên cứu

- Cân điện tử của Nhật, độ chính xác 0,001 gam.
- Kim đầu tù cho chuột uống.
- Cốc chia vạch, bơm kim tiêm 1ml.

1.4. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu độc tính cấp của Bại độc tán gia vị theo đường uống trên chuột nhắt trắng

Nghiên cứu độc tính cấp và xác định LD₅₀ của Bại độc tán gia vị trên chuột nhắt trắng theo đường uống [1], [2].

Trước khi tiến hành thí nghiệm, cho chuột nhịn ăn qua đêm.

Chuột được chia thành các lô khác nhau, mỗi lô 10 con. Cho chuột uống Bại độc tán gia vị với liều tăng dần trong cùng một thể tích để xác định liều thấp nhất gây chết 100% chuột và liều cao nhất không gây chết chuột (gây chết 0% chuột). Theo dõi tình trạng chung của chuột, quá trình diễn biến bắt đầu có dấu hiệu nhiễm độc (như nôn, co giật, kích động, bài tiết...) và số lượng chuột chết trong vòng 72 giờ sau khi uống thuốc. Tất cả chuột chết được mổ để đánh giá tổn thương đại thể. Từ đó xây dựng đồ thị để xác định LD₅₀. Sau đó tiếp tục theo dõi tình trạng của chuột đến hết ngày thứ 7 sau khi uống Bại độc tán gia vị.

1.5. Xử lý số liệu

Các số liệu được xử lý thống kê theo thuật toán thống kê T-test Student bằng phần mềm Microsoft Excel.

II. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ NHẬN XÉT:

Chuột nhắt trắng được uống Bại độc tán gia vị từ liều thấp nhất đến liều cao nhất. Lô chuột đã uống đến liều 0,25 ml/10 g, 4 lần trong 24 giờ dung dịch đậm đặc, theo dõi thấy các liều Bại độc tán gia vị không có biểu hiện gì, không xuất hiện triệu chứng bất thường nào trong 72 giờ sau uống Bại độc tán gia vị.

Kết quả được trình bày ở bảng 1.

Bảng 1: Kết quả nghiên cứu độc tính cấp Bại độc tán gia vị

Lô chuột	n	Liều (ml dung dịch đậm đặc/kg)	Tỷ lệ chết (%)	Dấu hiệu bất thường khác
Lô 1	10	50	0	Không
Lô 2	10	75	0	Không
Lô 3	10	100	0	Không

Kết quả bảng 1 cho thấy: các lô chuột uống Bại độc tán gia vị liều từ 50 ml/kg đến liều tối đa 100 ml/kg không có biểu hiện độc tính cấp.

Từ bảng 1 tính được liều dung nạp tối đa (Luôn nhỏ hơn liều chết 50%) của Bại độc tán gia vị là: 100 ml dung dịch đậm đặc/kg, tương ứng 2 thang/kg.

III. KẾT LUẬN

- Chưa xác định được LD₅₀ trên chuột nhắt trắng của Bại độc tán gia vị trên đường uống.
- Bại độc tán gia vị không có biểu hiện độc tính cấp ở liều 100ml dung dịch đậm đặc/kg, tương ứng 2 thang/kg thể trong chuột.
- Bại độc tán gia vị ở liều gấp 8,3 lần liều dùng dự kiến trên người nhưng không có độc tính cấp trên chuột nhắt, theo đường uống (Tính người lớn trưởng thành 50 kg, hệ số ngoại suy trên chuột nhắt 12, liều tối đa 1 thang/ngày/người).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Gerhard Vogel H.** (2016), *Drug discovery and evaluation Pharmacological assays*, Springer.
2. **World Health Organization (2013)**, *Working group on the safety and efficacy of herbal medicine*, Report of regional office for the western pacific of the World Health Organization.

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM

BỘ MÔN DƯỢC LÝ

Độc lập – Tự do – Hạnh phúc



KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG
GIẢM ĐAU, CHỐNG VIÊM CỦA BẠI ĐỘC TÁN GIA VỊ
TRÊN THỰC NGHIỆM

Địa điểm nghiên cứu: **Bộ môn Dược lý – Đại học Y Hà Nội**

Thời gian nghiên cứu: **05/2024 - 06/2024**

Hà Nội - 2024

I. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Sản phẩm nghiên cứu

- Tên thuốc: Bại độc tán gia vị (viết tắt là BĐT)
- Dạng bào chế: Thuốc sắc Quy cách đóng gói: Túi 150 mL
- Thành phần:
- Liều dùng dự kiến trên người:

1 thang \approx 150 g dược liệu (2 túi 150 ml)/ngày.

2. Hoá chất và máy móc phục vụ nghiên cứu

2.1. Hoá chất phục vụ nghiên cứu

- Acetic acid AR chai 500 ml (Xilong, Trung Quốc)
- Phối hợp tramadol hydrochloride 37,5 mg và paracetamol 325 mg (gọi tắt là PATRA), dạng viên nén, biệt dược Paratramadol (Polpharma, Poland)
- Prednisolone 5 mg, Hanoi Pharma JSC.
- Diclofenac 50 mg, biệt dược Voltaren, Novartis, Thổ Nhĩ Kỳ
- Povidone iodine 10%, biệt dược Asi-Iodine, Công ty CP Dịch vụ và Thiết bị y tế An Sinh
- Chloral hydrate dạng bột, AR, > 99,0%, Shanghai Aladdin Biochemical Technology Co., Ltd
- Carageenan sodium salt, BDH Chemicals Ltd Poole England
- Dịch truyền tĩnh mạch Natri Clorid 0,9% B. Braun, Việt Nam

2.2. Máy móc phục vụ nghiên cứu

- Máy Hot plate model – DS37 của Ugo-Basile (Italy)
- Máy đo phản ứng đau Analgesy-meter 37215 của Ugo Basile (Italy)
- Máy đo viêm Plethysmometer No 7250 của hãng Ugo - Basile (Italy)
- Máy ly tâm Eba 20 của hãng Hettich (Đức).
- Máy sinh hoá bán tự động Chem5 V3 của hãng Erba (Đức).
- Máy huyết học ABX Micros ES60 của hãng Horiba Medical (Pháp).

3. Đối tượng nghiên cứu

- Chuột nhắt trắng trưởng thành chủng *Swiss*, cả hai giống, khoẻ mạnh, trọng lượng 25 – 30 g.
- Chuột cống trắng trưởng thành chủng *Wistar*, cả hai giống, khoẻ mạnh, trọng lượng 250 ± 30 g.
- Chuột cống đực non chủng *Wistar*, trọng lượng 100 ± 20 g.

Động vật được nuôi 7 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu trong điều kiện phòng thí nghiệm với đầy đủ thức ăn và nước uống tại Bộ môn Dược lý – Đại học Y Hà Nội.

4. Phương pháp nghiên cứu

4.1. Tác dụng giảm đau

4.1.1. Phương pháp mâm nóng (*Hot-plate test*)

Chuột nhắt trắng được chia ngẫu nhiên thành 5 lô (n = 10)

Lô nghiên cứu		Điều trị
1	Đối chứng âm	Uống nước lọc 0,2 ml/10g
2	Paracetamol và tramadol	Uống phối hợp paracetamol + tramadol với liều paracetamol 216,7 mg/kg và tramadol 25 mg/kg
3	Diclofenac	Uống diclofenac liều 20 mg/kg
4	BĐT liều cao	Uống BDT liều 72 g/kg
5	BĐT liều thấp	Uống BDT liều 36 g/kg

Chuột các lô được uống nước hoặc thuốc thử mỗi ngày vào buổi sáng trong 5 ngày liên tục.

Đo thời gian phản ứng với nhiệt độ của chuột trước khi uống thuốc và sau khi uống thuốc lần cuối 1 giờ. Đặt chuột lên mâm nóng (hot plate) luôn duy trì ở nhiệt độ 56⁰C bằng hệ thống ổn nhiệt, tính thời gian từ lúc đặt chuột lên mâm nóng đến khi chuột liếm chân sau. Loại bỏ những chuột phản ứng quá nhanh

(trước 8 giây) hoặc quá chậm (sau 30 giây). So sánh thời gian phản ứng với kích thích nhiệt trước và sau khi uống thuốc thử.

4.1.2. Phương pháp rê kim (Von Frey test)

Chuột nhắt trắng được chia ngẫu nhiên thành 5 lô (n = 10) tương tự như trong phương pháp hâm nóng.

Chuột các lô được uống nước hoặc thuốc thử mỗi ngày 1 lần vào buổi sáng trong 5 ngày liên tục.

Đo thời gian phản ứng với đau của chuột (sử dụng máy Dynamic Plantar Aesthesiometer 37450 của Ugo Basile) dưới tác động của sợi filament Von Frey trước khi uống thuốc và sau khi uống thuốc lần cuối cùng 1 giờ. So sánh thời gian phản ứng với kích thích đau và lực chịu đau trước và sau khi uống thuốc thử.

4.1.3. Phương pháp acid acetic (Acetic acid writhing test)

Chuột nhắt trắng được chia ngẫu nhiên thành 5 lô (n = 10) tương tự như trong phương pháp hâm nóng.

Chuột các lô được uống nước hoặc thuốc thử mỗi ngày vào buổi sáng trong 5 ngày liên tục.

Ngày cuối cùng, sau khi uống thuốc thử 1 giờ, tiêm vào ổ bụng mỗi chuột 0,2 mL dung dịch acid acetic 1%. Đếm số cơn quặn đau của từng chuột trong mỗi 5 phút cho đến phút thứ 30 sau khi tiêm acid acetic.

4.1.4. Phương pháp đánh giá tác dụng giảm đau do viêm (Randall-Selitto paw-pressure test)

Chuột cống trắng được chia làm 4 lô, mỗi lô 10 con.

- Lô 1: chứng sinh học: uống nước cất liều 10 ml/kg/ngày

- Lô 2: chứng dương: uống diclofenac 10 mg/kg/ngày [5]
- Lô 3: Bại độc tán 42 g/kg
- Lô 4: Bại độc tán 21 g/kg

Chuột các lô được uống nước hoặc thuốc thử mỗi ngày vào buổi sáng trong 5 ngày liên tục.

Gây viêm bàn chân chuột bằng cách tiêm 0,05 mL carrageenan 1% pha trong nước muối sinh lý vào gan bàn chân sau bên phải. Phản ứng đau với kích thích cơ học được xác định bằng máy đo phản ứng đau Analgesy-Meter (Ugo Basile model 37215, Italy). Ngưỡng cảm nhận đau được đo vào các thời điểm trước uống thuốc; 30, 60, 90, 120 và 180 phút sau khi uống thuốc lần cuối ở bàn chân sau bên phải (bàn chân bị viêm) và bàn chân sau bên trái (bàn chân không bị viêm). Kiểm tra áp lực bàn chân của Randall-Selitto có thể phân biệt hoạt động trung tâm và ngoại biên bằng cách so sánh cơn đau do chèn ép ở bàn chân bị viêm và bàn chân không bị viêm. Cơn đau gây ra do đè lên bàn chân bị viêm là do sự giải phóng chất trung gian gây đau ở ngoại vi, nhưng cơn đau do đè lên bàn chân sau không bị viêm là do trung tâm và được cho là do sự kích thích trực tiếp của các sợi hướng tâm thụ thể đau.

4.2. Tác dụng chống viêm cấp

4.2.1. Mô hình gây phù chân chuột

Chuột cống trắng được chia ngẫu nhiên thành 4 lô (n = 12)

- Lô 1: uống nước cất
- Lô 2: uống diclofenac liều 10 mg/kg/ngày [5]
- Lô 3: uống Bại độc tán liều 42 g/kg
- Lô 4: uống Bại độc tán liều 21 g/kg

Chuột được uống thuốc 5 ngày liên tục trước khi gây viêm. Ngày thứ 5, sau khi uống thuốc thử 1 giờ, gây viêm bằng cách tiêm carrageenin 1% (pha

trong nước muối sinh lý) với thể tích 0,05 mL/chuột vào gan bàn chân sau, bên phải của chuột.

Đo thể tích chân chuột (đến khớp cổ chân) bằng máy đo viêm Plethysmometer (Ugo Basile model 7250, Italy) vào các thời điểm: trước khi gây viêm (V0); sau khi gây viêm 2 giờ (V2), 4 giờ (V4), 6 giờ (V6) và 24 giờ (V24).

Kết quả được tính theo công thức của Fontaine.

- Độ tăng thể tích chân của từng chuột được tính theo công thức:

$$\Delta V\% = \frac{V_t - V_0}{V_0} \times 100$$

Trong đó: V_0 là thể tích chân chuột trước khi gây viêm

V_t là thể tích chân chuột sau khi gây viêm

- Tác dụng chống viêm được đánh giá bằng khả năng ức chế phản ứng phù (I%)

$$\text{Inhibition \%} = \frac{\text{Change in control} - \text{change in treatment}}{\text{Change in control}} \times 100$$

Change in control: trung bình độ tăng thể tích chân chuột ở lô mô hình

Change in treatment: trung bình độ tăng thể tích chân chuột ở lô uống thuốc

4.2.2. Mô hình gây viêm màng bụng

Chuột công trắng được chia thành các lô nghiên cứu tương tự mô hình gây phù chân chuột. Động vật được uống nước cất hoặc thuốc thử mỗi ngày vào buổi sáng, trong 5 ngày liên tục.

Vào ngày thứ 5 của nghiên cứu, sau khi uống thuốc thử 1 giờ, gây viêm màng bụng chuột bằng dung dịch carrageenin 0,05 g + formaldehyd 1,4 mL, pha vừa đủ trong 100 mL nước muối sinh lý, với thể tích tiêm 1 mL/100g vào

ỏ bụng mỗi chuột. Sau gây viêm 24 giờ, mở ổ bụng chuột hút dịch rỉ viêm, đo thể tích, đếm số lượng bạch cầu/mL dịch rỉ viêm và định lượng protein trong dịch rỉ viêm.

4.3. Tác dụng chống viêm mạn

Chuột nhắt trắng được chia ngẫu nhiên thành 4 lô (n = 15)

- Lô 1: uống nước cất
- Lô 2: uống prednisolon liều 5 mg/kg/ngày
- Lô 3: uống Bại độc tán liều 72 g/kg
- Lô 4: uống Bại độc tán liều 36 g/kg

Phương pháp gây u hạt tạo ra tình trạng viêm mạn: Cây hạt amiant trọng lượng 6 mg đã tiệt trùng (sấy 120°C trong 1 giờ) và được tẩm carrageenan 1% vào dưới da gáy chuột. Chuột đã được gây mê bằng tiêm màng bụng chloral hydrat liều 250 mg/kg ngay trước khi thực hiện quy trình cấy.

Sau khi cấy hạt amiant, chuột ở các lô được uống nước cất hoặc thuốc thử liên tục trong 7 ngày. Ngày thứ 8 sau khi cấy, giết chuột và mổ bóc tách lấy khối u hạt. Trọng lượng ướt (ngay sau khi bóc tách) và trọng lượng khô (sấy ở 60°C trong 18 giờ) của khối u hạt được xác định. Trọng lượng khô của khối u hạt được coi là thước đo sự hình thành u hạt. Phần trăm ức chế (PI) của sự phát triển khối u hạt được tính theo công thức sau [6]:

$$PI = \frac{\text{Weight of pellet (control)} - \text{weight of pellet (test)}}{\text{Weight of pellet (control)}} \times 100$$

Weight of pellet (control): Trọng lượng khô khối u hạt lô đối chứng

Weight of pellet (test): Trọng lượng khô khối u hạt lô thuốc thử

4.4.Đánh giá tác dụng chống viêm thông qua tuyến ức

Chuột cống đực còn non, trọng lượng trung bình 100 ± 20 gam, được chia ngẫu nhiên làm 4 lô, mỗi lô 10 con.

- Lô 1 (lô chứng): Uống nước cất.
- Lô 2 (lô tham chiếu): Uống prednisolon liều 6 mg/kg/ngày.
- Lô 3 (lô trị 1): Uống “Bại độc tán gia vị” liều 24,0 g/kg/ngày (liều tương đương liều dự kiến dùng trên lâm sàng, tính theo hệ số 8).
- Lô 4 (lô trị 2): Uống “Bại độc tán gia vị” liều 48,0 g/kg/ngày (gấp đôi liều 1).

Chuột được uống thuốc thử trong 3 ngày (vào 8h30 sáng). Sau khi uống thuốc thử lần cuối 6 giờ, giết chuột, bóc tách tuyến ức đem cân ngay. So sánh trọng lượng tương đối tuyến ức (trọng lượng tính theo 100 g thể trọng chuột) giữa các lô.

5. Xử lý số liệu

Số liệu được thu thập và xử lý bằng phần mềm Microsoft Excel 2010 và SPSS 22.0. Để so sánh trong nhóm, paired t-test đã được sử dụng. Để xác định sự khác biệt đáng kể giữa hai nhóm, Student’s t-test đã được áp dụng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

II. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Tác dụng giảm đau

1.1.Phương pháp mâm nóng

Bảng 1. Ảnh hưởng của Bại độc tán đến thời gian phản ứng với nhiệt

Lô nghiên cứu	Thời gian phản ứng (giây)	
	Trước uống thuốc	Sau uống thuốc lần cuối 1h
Đối chứng âm	$18,69 \pm 5,02$	$14,55 \pm 4,05$

Paracetamol + tramadol	15,84 ± 2,88	21,09 ± 5,23* ^{##}
Diclofenac	18,80 ± 5,31	14,30 ± 4,72
BĐT 72 g/kg	16,50 ± 5,86	15,49 ± 4,99
BĐT 36 g/kg	19,02 ± 6,22	19,33 ± 6,97

* $p < 0,05$ so với trước uống thuốc (Paired t-test); ^{##} $p < 0,01$ so với lô đối chứng âm (Student's t-test)

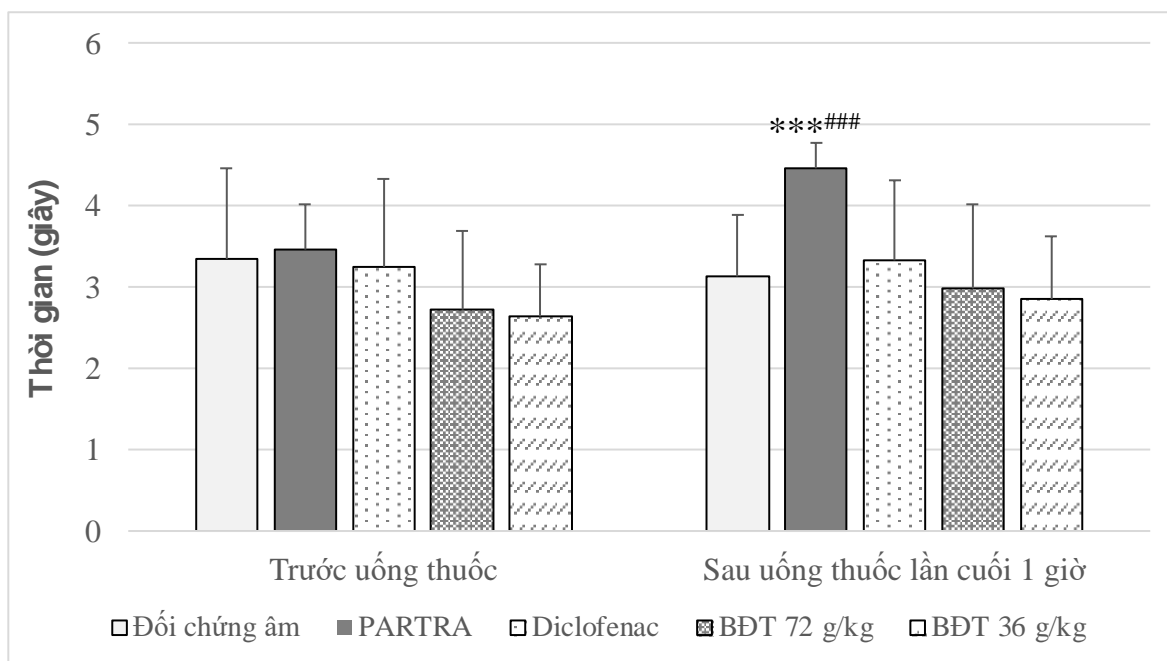
Sau 5 ngày uống dạng phối hợp paracetamol và tramadol, thời gian phản ứng với nhiệt kéo dài hơn đáng kể so với thời điểm trước uống thuốc và so với lô đối chứng âm ($p < 0,05$). Diclofenac chưa thể hiện hiệu quả giảm đau trên mô hình nghiên cứu này. BĐT ở cả hai mức liều nghiên cứu chưa làm thay đổi đáng kể thời gian phản ứng nhiệt so với lô đối chứng âm.

1.2. Phương pháp rê kim

Bảng 2. Ảnh hưởng của Bại độc tán đến lực chịu đau

Lô nghiên cứu	Lực chịu đau (g)	
	Trước uống thuốc	Sau uống thuốc lần cuối 1h
Đối chứng âm	15,51 ± 5,01	14,60 ± 3,46
Paracetamol + tramadol	16,06 ± 2,46	19,10 ± 3,10* [#]
Diclofenac	15,11 ± 4,89	15,45 ± 4,46
BĐT 72 g/kg	12,81 ± 4,38	13,97 ± 4,73
BĐT 36 g/kg	15,63 ± 5,19	18,78 ± 5,31

* $p < 0,05$ so với trước uống thuốc (Paired t-test); [#] $p < 0,05$ so với lô đối chứng âm (Student's t-test)



PARTRA: dạng phối hợp paracetamol + tramadol; BĐT: Bại độc tán gia vị

*** $p < 0,001$ so với trước uống thuốc (Paired t-test)

$p < 0,001$ so với lô đối chứng âm (Student's t-test)

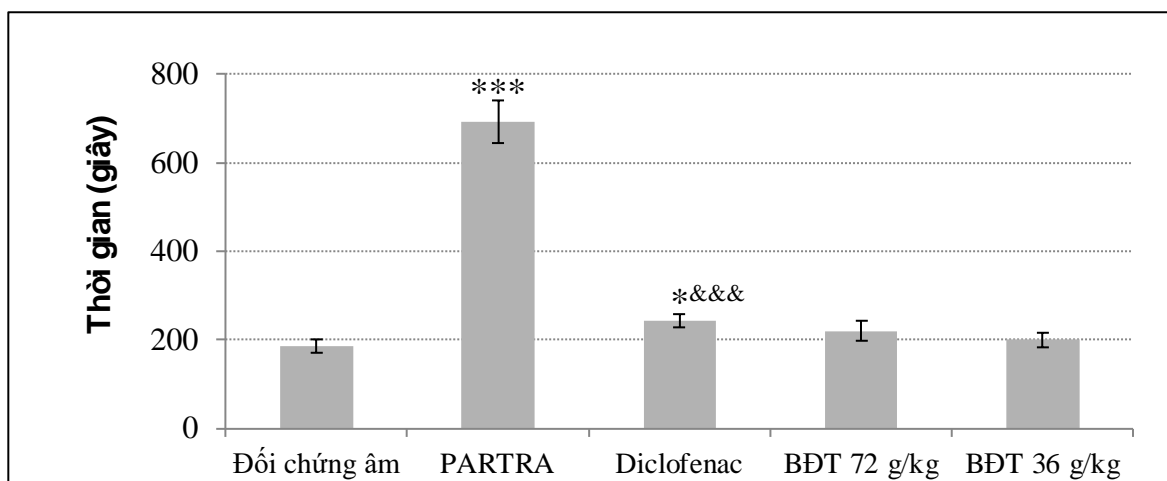
Biểu đồ 1. Ảnh hưởng của Bại độc tán đến thời gian phản ứng với đau

Bảng 2 và Biểu đồ 1 mô tả sự thay đổi về lực chịu đau và thời gian phản ứng với đau trước và sau 5 ngày uống thuốc ở các lô nghiên cứu.

- Lô paracetamol + tramadol: tăng lực chịu đau ($p < 0,05$) và kéo dài thời gian phản ứng với đau ($p < 0,001$) đáng kể khi so sánh với thời điểm trước uống thuốc và so sánh với lô đối chứng âm.
- Lô diclofenac và Bại độc tán: không có sự khác biệt về lực chịu đau và thời gian phản ứng với đau khi so sánh với thời điểm trước uống thuốc và so sánh với lô đối chứng âm.

1.3. Phương pháp acid acetic

Thời gian xuất hiện cơn quặn đau đầu tiên sau khi tiêm màng bụng dung dịch acid acetic ở các lô nghiên cứu được biểu diễn trong Biểu đồ 2.



PARTRA: dạng phối hợp paracetamol + tramadol; BĐT: Bại độc tán gia vị

* $p < 0,05$; *** $p < 0,001$ so với đối chứng âm (Student's t-test)

&&& $p < 0,001$ so với dạng phối hợp paracetamol và tramadol (Student's t-test)

Biểu đồ 2. Ảnh hưởng của BĐT đến thời gian khởi phát cơn đau quận

Quan sát Biểu đồ 2 nhận thấy:

- Dạng phối hợp paracetamol và tramadol thể hiện tác dụng kéo dài thời gian khởi phát cơn quận đau đầu tiên ở chuột nhắt tiêm màng bụng acid acetic.
- Diclofenac cũng thể hiện hiệu quả kéo dài thời gian khởi phát cơn quận đau tương tự, mức độ tác dụng kém hơn dạng phối hợp paracetamol và tramadol.
- BĐT ở các mức liều nghiên cứu đều có xu hướng kéo dài thời gian khởi phát cơn quận đau, tuy nhiên sự khác biệt là chưa có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3. Ảnh hưởng của Bại độc tán đến số cơn quận đau trong 30 phút

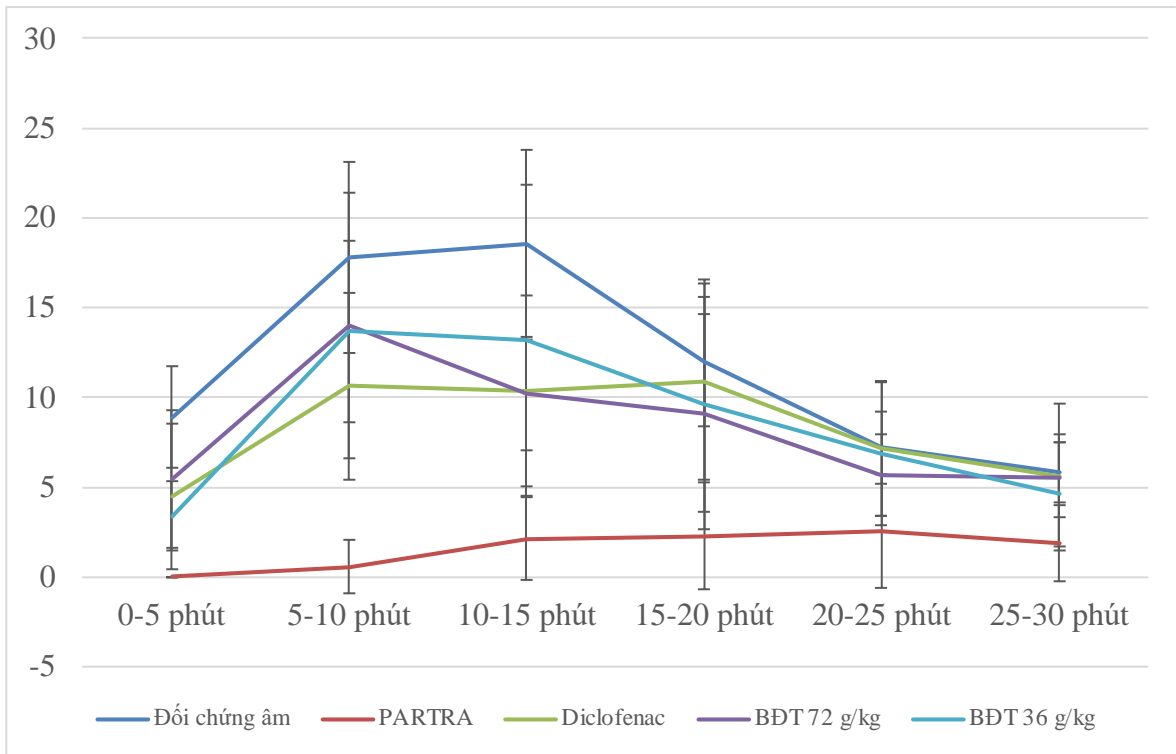
Lô nghiên cứu	Số cơn quận đau trong 30 phút					
	0-5 phút	5-10 phút	10-15 phút	15-20 phút	20-25 phút	25-30 phút
Đối chứng âm	8,90 ± 2,81	17,80 ± 5,31	18,50 ± 5,30	12,00 ± 3,59	7,20 ± 1,99	5,80 ± 1,69

Lô nghiên cứu	Số cơn quặn đau trong 30 phút					
	0-5 phút	5-10 phút	10-15 phút	15-20 phút	20-25 phút	25-30 phút
Paracetamol + tramadol	0,00 ± 0,00***	0,57 ± 1,51***	2,14 ± 2,27***	2,29 ± 2,98***	2,57 ± 3,15***	1,86 ± 2,12***
Diclofenac	4,50 ± 4,07*	10,63 ± 5,21*	10,38 ± 5,32**	10,88 ± 5,44	7,13 ± 3,72	5,63 ± 2,33
BDT 72 g/kg	5,44 ± 3,84*	14,00 ± 7,42	10,22 ± 3,15***	9,11 ± 5,51	5,67 ± 2,29	5,56 ± 4,10
BDT 36 g/kg	3,40 ± 1,96***	13,70 ± 5,06	13,20 ± 8,66	9,60 ± 6,93	6,90 ± 4,01	4,60 ± 2,91

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ so với đối chứng âm (Student's t-test)

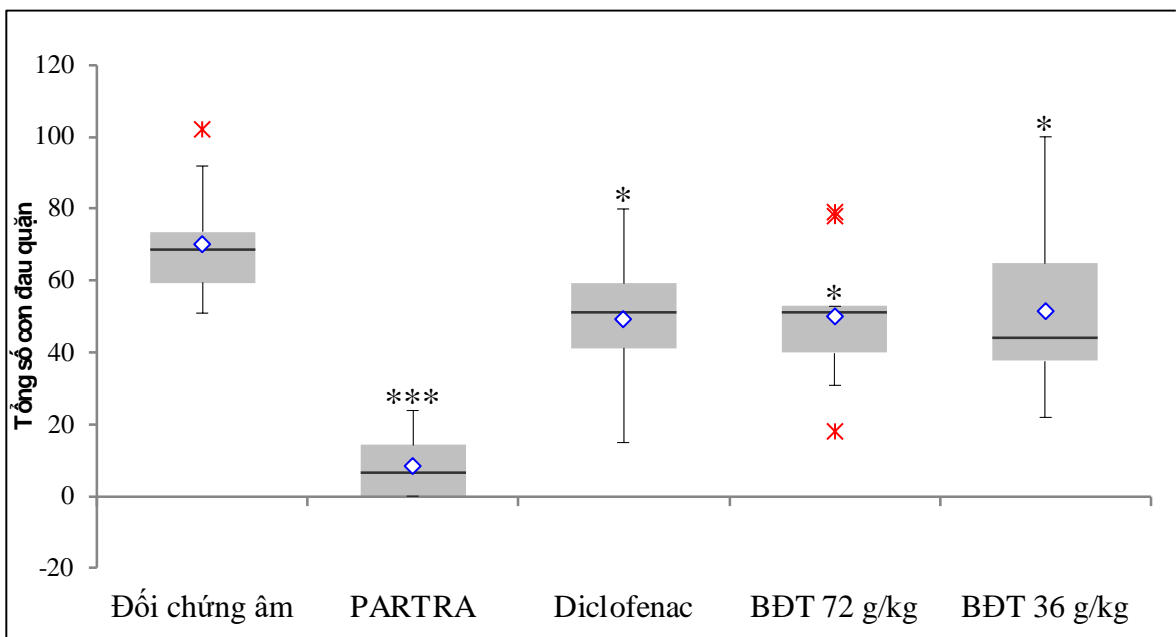
Sự thay đổi số cơn quặn đau theo từng khoảng thời gian 5 phút trong 30 phút được trình bày trong Bảng 3 và Biểu đồ 3. Số liệu cho thấy:

- Dạng phối hợp paracetamol + tramadol làm giảm đáng kể số cơn quặn đau so với lô đối chứng âm ở tất cả các thời điểm đánh giá ($p < 0,001$).
- Diclofenac có xu hướng làm giảm số cơn quặn đau so với lô đối chứng âm ở tất cả các thời điểm đánh giá, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê được quan sát thấy trong 15 phút đầu sau khi tiêm màng bụng dung dịch acid acetic.
- Bại độc tán ở cả hai mức liều nghiên cứu thể hiện xu hướng làm giảm số cơn quặn đau so với lô đối chứng âm, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê được quan sát thấy ngay từ khoảng thời gian 5 phút đầu sau khi tiêm màng bụng acid acetic, và mức giảm đáng kể này tiếp tục được duy trì đến 15 phút sau khi tiêm màng bụng acid acetic ở các chuột uống Bại độc tán liều 72 g/kg.



PARTRA: dạng phối hợp paracetamol + tramadol; BĐT: Bại độc tán gia vị

Biểu đồ 3. Sự thay đổi số cơn quặn đau theo thời gian trong 30 phút



PARTRA: dạng phối hợp paracetamol + tramadol; BĐT: Bại độc tán gia vị

* $p < 0,05$; *** $p < 0,001$ so với đối chứng âm (Student's *t*-test)

Biểu đồ 4. Ảnh hưởng của BĐT đến tổng số cơn đau quặn trong 30 phút

Biểu đồ 4 biểu diễn tổng số cơn quặn đau được đếm trong 30 phút ở các lô nghiên cứu. Hình ảnh cho thấy các thuốc giảm đau đối chứng dương (dạng phối hợp paracetamol + tramadol, và diclofenac) đều làm giảm có ý nghĩa thống kê tổng số cơn quặn đau so với lô đối chứng âm. BĐT ở cả hai mức liều nghiên cứu cũng thể hiện hiệu quả làm giảm đáng kể tổng số cơn quặn đau so với lô đối chứng âm, sự khác biệt với $p < 0,05$.

1.4. Phương pháp đánh giá tác dụng giảm đau do viêm

Bảng 4. Ảnh hưởng của BĐT đến lực chịu đau của chân phải bị gây viêm

Lực chịu đau (gam)	Đối chứng	Diclofenac	BĐT	BĐT
			42 g/kg	21 g/kg
<i>Trước uống thuốc</i>	156,27 ±	196,30 ±	141,46 ±	157,76 ±
	54,97	49,58	39,38	55,66
<i>Sau uống thuốc lần cuối</i>				
Sau 30 phút	134,95 ±	189,90 ±	138,12 ±	190,29 ±
	42,42	51,74*	33,82	83,29
Sau 60 phút	131,70 ±	206,38 ±	243,15 ±	175,58 ±
	47,81	59,24**	54,93***	34,81*
Sau 90 phút	173,51 ±	281,02 ±	187,70 ±	180,46 ±
	50,39	27,45***	49,10	37,53

Sau 120 phút	147,35 ± 35,37	193,24 ± 55,88*	173,38 ± 61,94	166,57 ± 63,69
Sau 180 phút	157,27 ± 56,35	172,31 ± 57,02	159,44 ± 50,52	156,13 ± 54,87

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ so với lô đối chứng (Student's *t*-test)

Số liệu ở Bảng 4 chỉ ra hiệu quả giảm đau đáng kể của diclofenac ở bàn chân phải bị gây viêm bằng carrageenin, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô đối chứng (chuột chỉ được uống nước hàng ngày) được quan sát thấy tại các thời điểm sau khi uống thuốc 30, 60, 90, và 120 phút. Bại độc tán ở cả hai mức liều nghiên cứu đều thể hiện xu hướng làm tăng ngưỡng chịu đau ở bàn chân bị viêm so với lô đối chứng, tác dụng giảm đau thể hiện rõ rệt nhất tại thời điểm 60 phút sau khi uống thuốc thử.

Bảng 5. Ảnh hưởng của BĐT đến lực chịu đau của chân trái không gây viêm

Lực chịu đau (gam)	Đối chứng	Diclofenac	BĐT 42 g/kg	BĐT 21 g/kg
<i>Trước uống thuốc</i>	133,76 ± 42,79	160,38 ± 62,05	146,52 ± 68,24	130,73 ± 34,31
<i>Sau uống thuốc lần cuối</i>				
Sau 30 phút	150,41 ± 59,78	178,23 ± 62,81	165,49 ± 83,55	168,25 ± 61,56

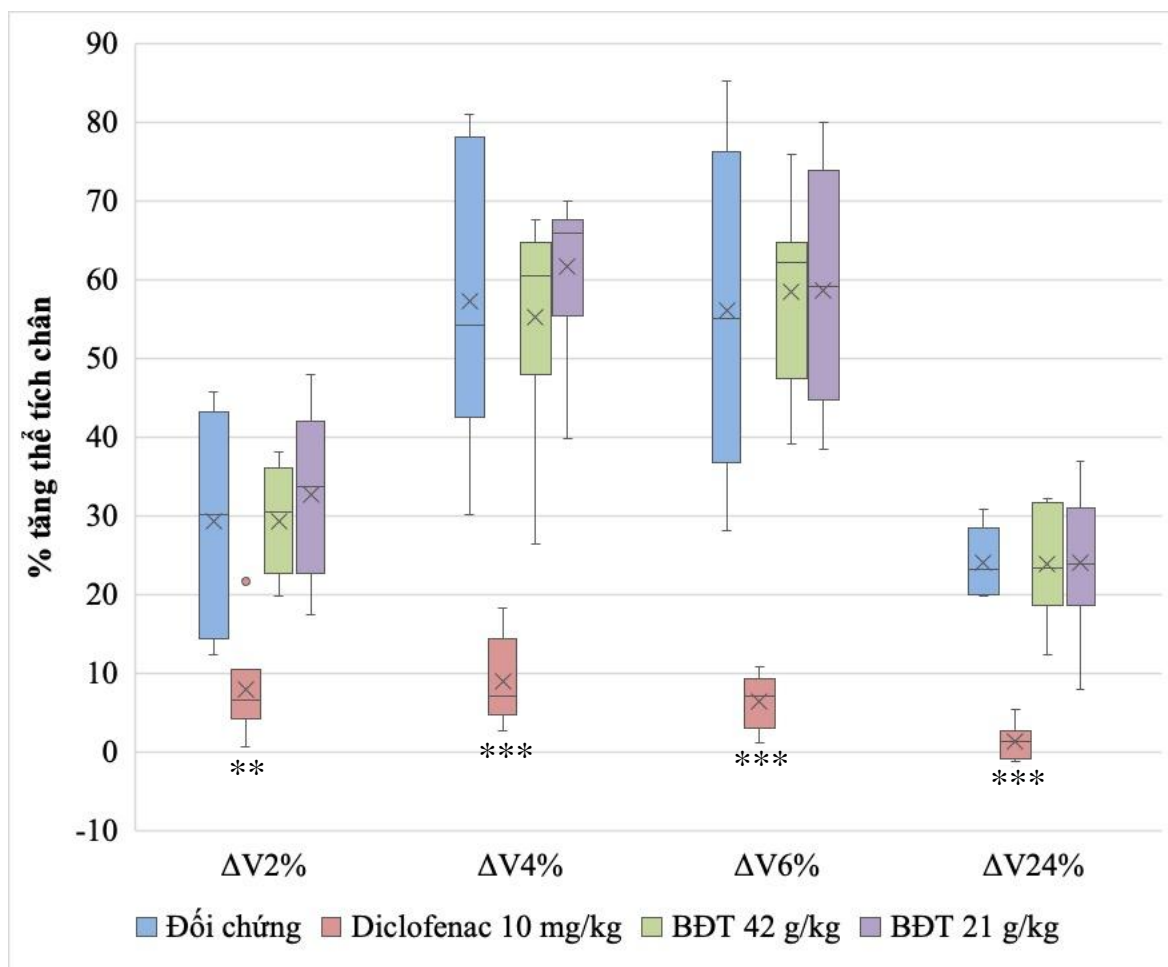
Sau 60 phút	117,62 ± 42,39	123,51 ± 36,92	191,25 ± 65,32**	180,23 ± 57,71*
Sau 90 phút	146,39 ± 42,45	176,46 ± 44,79	222,37 ± 74,94*	169,48 ± 35,45
Sau 120 phút	133,81 ± 36,95	166,64 ± 53,82	164,75 ± 42,51	169,11 ± 55,26
Sau 180 phút	150,40 ± 41,52	183,12 ± 59,68	173,18 ± 52,04	168,62 ± 59,20

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ so với lô đối chứng (Student's t-test)

Số liệu ở Bảng 5 chỉ ra tác dụng giảm đau của Bại độc tán trên bàn chân trái không bị gây viêm bằng carrageenin của chuột cống. Hiệu quả giảm đau đáng kể của Bại độc tán được thể hiện ở cả hai mức liều tại thời điểm sau 60 phút uống thuốc thử lần cuối, tác dụng này tiếp tục được duy trì tới 90 phút sau khi uống thuốc thử ở lô chuột uống Bại độc tán liều cao (42 g/kg/ngày).

2. Tác dụng chống viêm cấp

2.1. Mô hình gây phù chân chuột

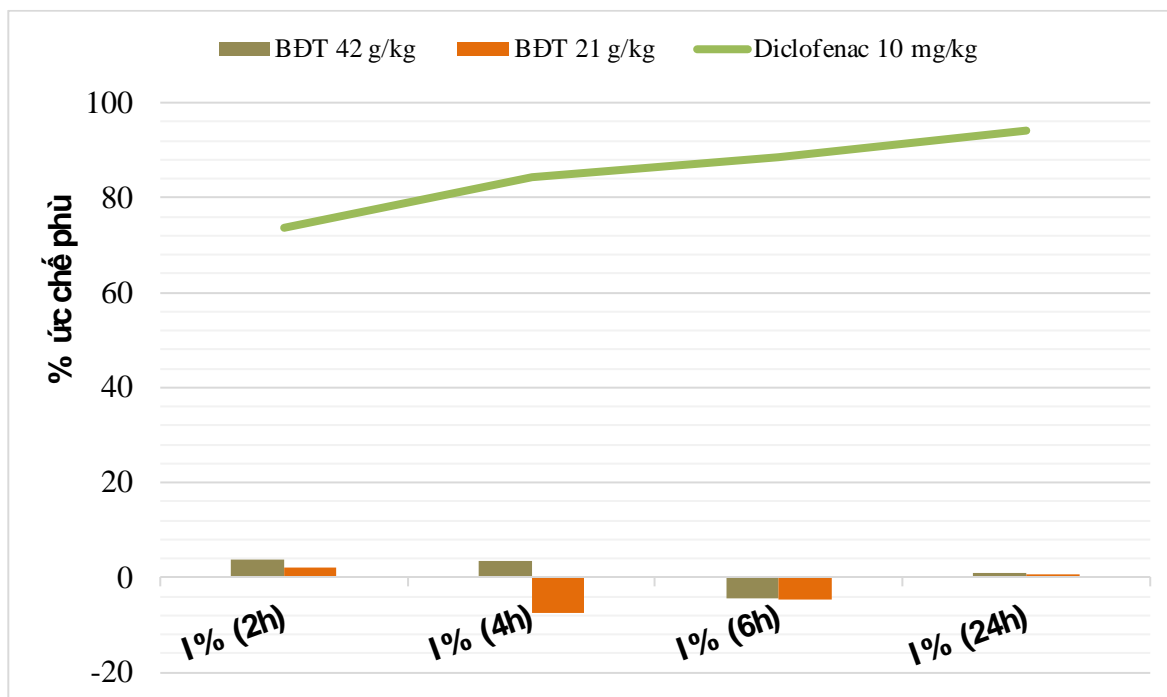


** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ so với lô đối chứng (Mann-Whitney test)

Biểu đồ 5. Độ tăng thể tích chân chuột ở các lô nghiên cứu

Biểu đồ 5 mô tả độ tăng thể tích chân ở các lô tại từng thời điểm đánh giá. Hình ảnh cho thấy mức độ giảm phù rõ rệt của diclofenac 10 mg/kg ở tất cả các thời điểm đánh giá. Độ tăng thể tích chân chuột ở các lô uống BDT có xu hướng giảm so với lô đối chứng, tuy nhiên sự khác biệt là chưa có ý nghĩa thống kê.

Biểu đồ 6 biểu diễn khả năng ức chế phù (I%) của diclofenac 10 mg/kg và BDT ở các mức liều nghiên cứu. Số liệu cho thấy khả năng ức chế phù mạnh mẽ của diclofenac tại tất cả thời điểm đánh giá. BDT chưa thể hiện rõ khả năng ức chế phù trên mô hình nghiên cứu này.



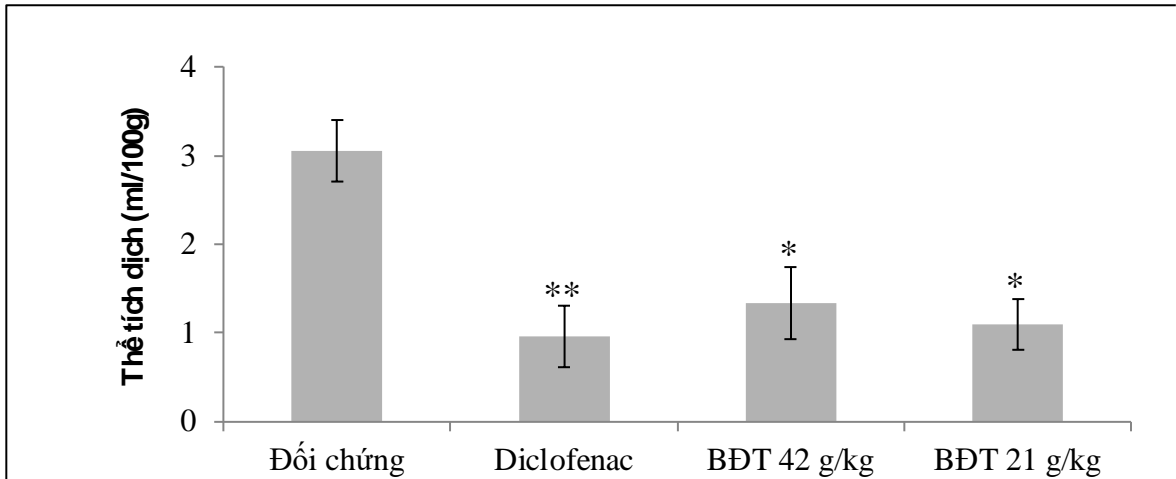
Biểu đồ 6. Khả năng ức chế phù chân của Bại độc tán

2.2. Mô hình gây viêm màng bụng

Bảng 6. Tỷ lệ chuột có dịch rỉ viêm trong ổ bụng

Lô nghiên cứu	Có dịch rỉ viêm	Không có dịch rỉ viêm
Đối chứng	6/6	0/6
Diclofenac 10 mg/kg	5/7	2/7
BDT 42 g/kg	8/12	4/12
BDT 21 g/kg	8/10	2/10

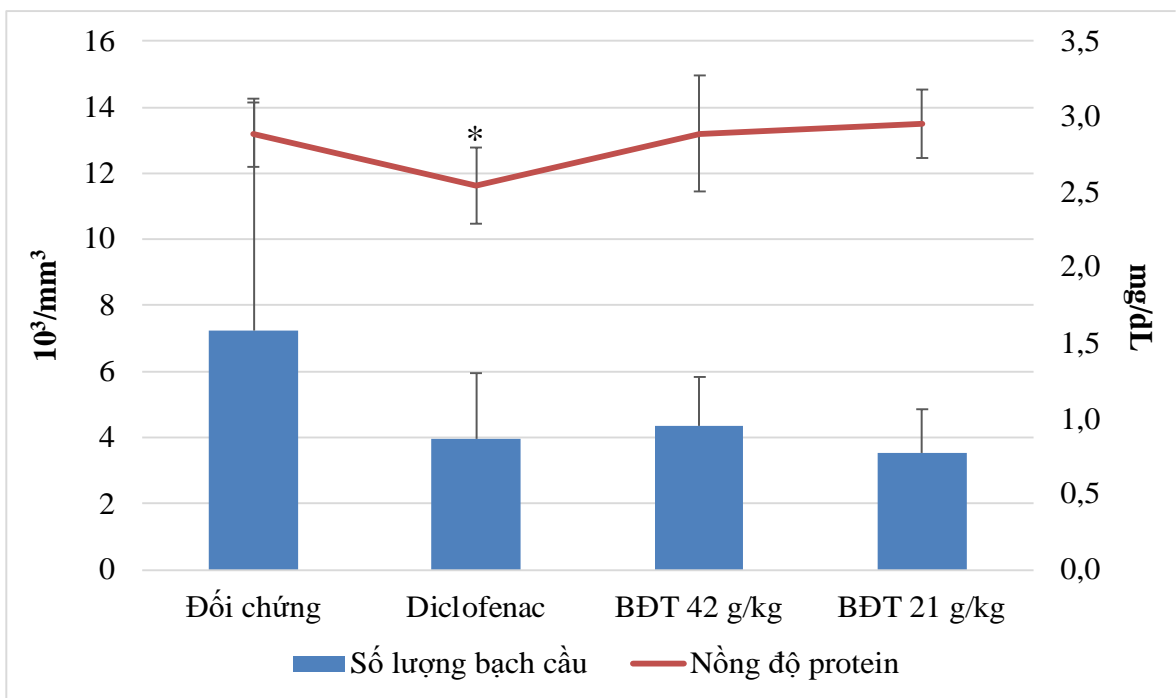
Số liệu Bảng 6 cho thấy, sau khi tiêm màng bụng hỗn hợp carrageenin và formaldehyd, 100% chuột ở lô đối chứng không được điều trị gì có dịch rỉ viêm trong ổ bụng. Tỷ lệ chuột có dịch rỉ viêm có xu hướng giảm ở các lô chuột được uống diclofenac hoặc BDT, tuy nhiên sự khác biệt là chưa có ý nghĩa thống kê.



** $p < 0,01$; * $p < 0,05$ so với lô đối chứng (Mann-Whitney test)

Biểu đồ 7. Thể tích dịch rỉ viêm

Quan sát Biểu đồ 7 nhận thấy, các lô uống diclofenac 10 mg/kg và BĐT đều thể hiện xu hướng giảm thể tích dịch rỉ viêm so với lô đối chứng, sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê. Không có sự khác biệt khi so sánh thể tích dịch rỉ viêm giữa 2 lô uống BĐT và giữa các lô uống BĐT và diclofenac.



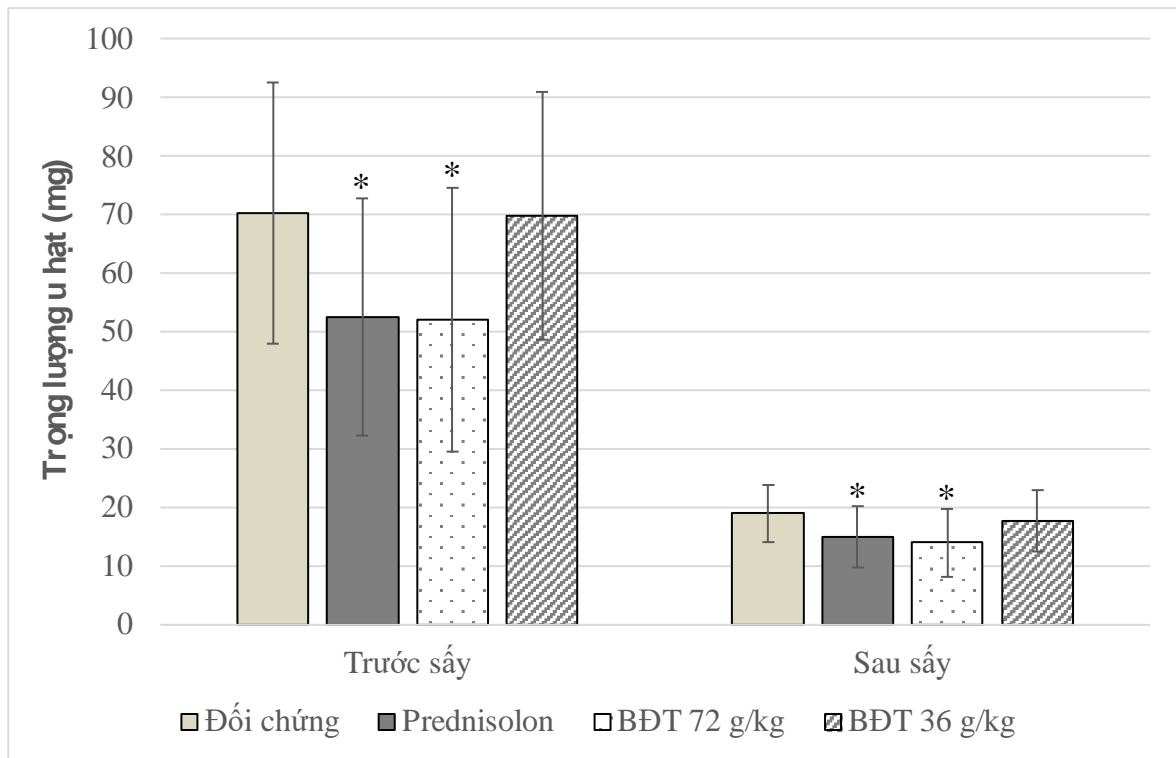
* $p < 0,05$ so với lô đối chứng (Student's *t*-test)

Biểu đồ 8. Số lượng bạch cầu và hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm

Biểu đồ 8 biểu diễn sự thay đổi số lượng bạch cầu và hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm.

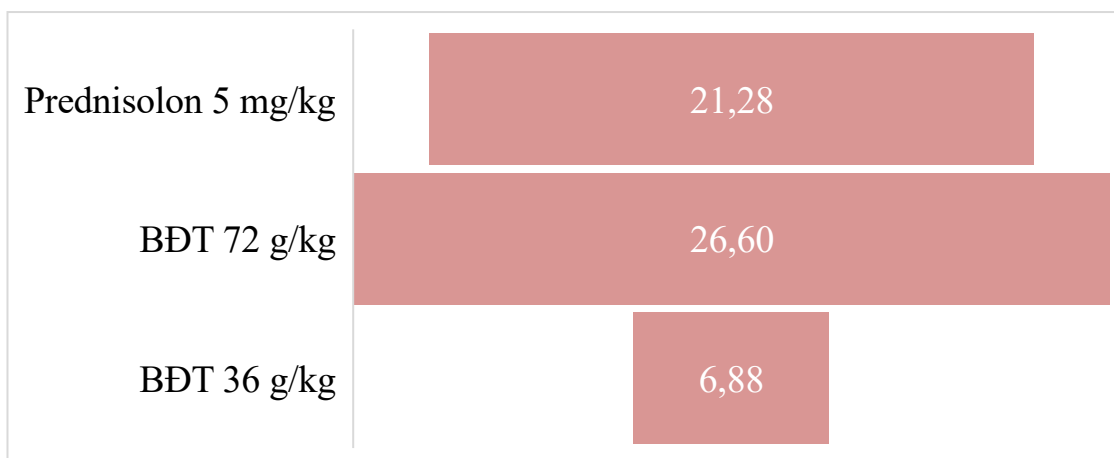
- Số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm đều có xu hướng giảm ở các lô uống diclofenac hoặc BĐT so với lô đối chứng, tuy nhiên sự khác biệt là chưa có ý nghĩa thống kê.
- Nồng độ protein trong dịch rỉ viêm của chuột uống diclofenac có giá trị thấp hơn so với lô đối chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Không có sự khác biệt về nồng độ protein trong dịch rỉ viêm khi so sánh giữa các lô uống BĐT và lô đối chứng.

3. Tác dụng chống viêm mạn



* $p < 0,05$ so với lô đối chứng (Student's *t*-test)

Biểu đồ 5. Ảnh hưởng của BDT đến trọng lượng khối u hạt

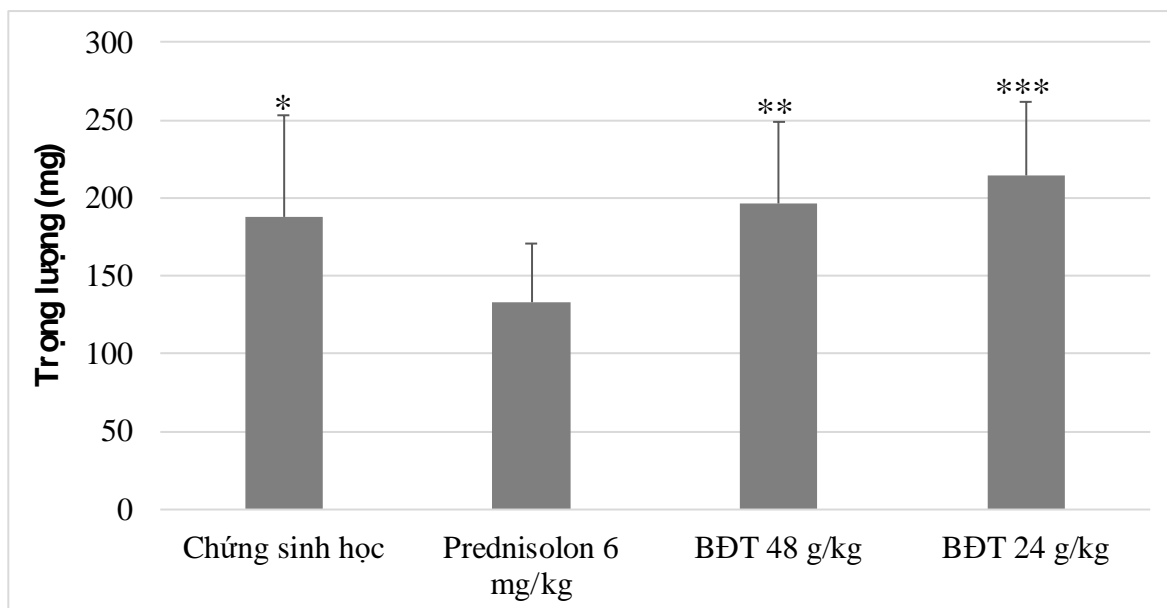


Biểu đồ 6. Ảnh hưởng của BĐT đến phần trăm ức chế hình thành khối u hạt

Biểu đồ 5 biểu diễn ảnh hưởng của BĐT đến trọng lượng của khối u hạt trước và sau khi sấy. Số liệu cho thấy tác dụng chống viêm mạn rõ rệt của prednisolon liều 5 mg/kg và BĐT liều 72 g/kg thông qua khả năng làm giảm đáng kể trọng lượng khối u hạt ngay sau khi được bóc tách và sau khi đã sấy khô ở nhiệt độ 60°C trong 18 giờ. BĐT liều 36 g/kg có xu hướng làm giảm trọng lượng khối u hạt, tuy nhiên mức giảm ít chưa đủ có ý nghĩa thống kê. Phần trăm ức chế sự hình thành khối u hạt có giá trị cao nhất ở lô uống BĐT liều 72 g/kg (26,60%) (Biểu đồ 6).

4. Đánh giá tác dụng chống viêm thông qua tuyến ức

Biểu đồ 7 biểu diễn ảnh hưởng của BĐT đến trọng lượng tương đối của tuyến ức của chuột cống non sau 3 ngày uống thuốc. Kết quả cho thấy, prednisolon 6 mg/kg làm giảm có ý nghĩa thống kê trọng lượng tuyến ức so với lô chuột chỉ uống nước hàng ngày (chứng sinh học) và so với các lô uống BĐT. Không có sự khác biệt khi so sánh trọng lượng tương đối tuyến ức giữa các lô uống BĐT và lô chứng sinh học.



* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ so với lô đối chứng (Student's *t*-test)

Biểu đồ 7. Ảnh hưởng của BDT đến trọng lượng tuyến ức của chuột công non

III. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu tác dụng giảm đau, chống viêm của Bai độc tán gia vị trên các mô hình thực nghiệm cho thấy:

- *Tác dụng giảm đau:* BDT không thể hiện tác dụng giảm đau trung ương trên mô hình mâm nóng và rê kim. Tác dụng giảm đau ngoại vi liên quan đến viêm của sản phẩm thử nghiệm được thể hiện rõ hơn trên các mô hình gây quặn đau bằng acid acetic và mô hình Randall-Selitto.
 - + *Mô hình acid acetic:* Giảm tổng số cơn quặn đau trong 30 phút, số cơn quặn đau bắt đầu giảm ngay từ khoảng thời gian 5 phút đầu sau khi tiêm màng bụng acid acetic, và mức giảm đáng kể này tiếp tục được duy trì đến 15 phút sau khi tiêm màng bụng acid acetic ở lô BDT liều cao.
 - + *Mô hình Randall-Selitto:* Tăng ngưỡng chịu đau ở bàn chân bị viêm so với lô đối chứng, tác dụng giảm đau thể hiện rõ rệt nhất tại thời điểm 60 phút sau khi uống thuốc thử.

- *Tác dụng chống viêm cấp*: BĐT thể hiện xu hướng làm giảm độ tăng thể tích chân chuột trên mô hình gây phù chân chuột; giảm thể tích và số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm trên mô hình gây viêm màng bụng.
- *Tác dụng chống viêm mạn*: BĐT liều cao thể hiện tác dụng chống viêm mạn rõ rệt thông qua khả năng làm giảm trọng lượng khối u hạt ngay sau khi được bóc tách và sau khi đã sấy khô ở nhiệt độ 60°C trong 18 giờ.
- *Tác dụng chống viêm thông qua tuyến ức*: BĐT không làm thay đổi trọng lượng tuyến ức so với chuột ở lô chứng sinh học.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Evangelista-Vaz R, Bergadano A, Arras M, Jirkof PD. Analgesic Efficacy of Subcutaneous-Oral Dosage of Tramadol after Surgery in C57BL/6J Mice. *J Am Assoc Lab Anim Sci.* 2018;57(4):368-375.
2. Aiamsa-Ard T, Phetmanee T. Analgesic, anti-inflammatory, and antihyperuricemic activities of a Thai herbal remedy. *Thai Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2021;45(4):235-241.
3. Sun K, Song X, Jia R, et al. Evaluation of Analgesic and Anti-Inflammatory Activities of Water Extract of Galla Chinensis In Vivo Models. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2018;2018:6784032. doi: 10.1155/2018/6784032.
4. Chan G, Si C, Nichols MR, Kennedy L. Assessment of the Safety and Efficacy of Pre-emptive Use of Extended-release Buprenorphine for Mouse Laparotomy. *J Am Assoc Lab Anim Sci.* 2022;61(4):381-387.

5. Fayez N, Khalil W, Abdel-Sattar E, Abdel-Fattah AM. In vitro and in vivo assessment of the anti-inflammatory activity of olive leaf extract in rats. *Inflammopharmacology*. 2023;31(3):1529-1538.
6. Meshram GG, Kumar A, Rizvi W, Tripathi CD, Khan RA. Evaluation of the anti-inflammatory activity of the aqueous and ethanolic extracts of the leaves of *Albizzia lebbek* in rats. *J Tradit Complement Med*. 2015;6(2):172-175.

Hà Nội, ngày 14 tháng 8 năm 2024

Trưởng Bộ môn Dược lý

Giám đốc Trung tâm Dược lý lâm sàng

Phạm Thị Vân Anh